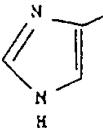
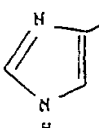




DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets⁵ : C07D 233/64, 233/84, 403/12 C07D 401/12, 417/12 A61K 31/415	A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/14070 (43) Date de publication internationale: 22 juillet 1993 (22.07.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00015 (22) Date de dépôt international: 8 janvier 1993 (08.01.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/00189 10 janvier 1992 (10.01.92) FR (71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cédex 13 (FR). SOCIÉTÉ CIVILE BIO-PROJET [FR/FR]; 30, rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : SCHWARTZ, Jean-Charles [FR/FR]; 9, Villa Seurat, F-75014 Paris (FR). ARRANG, Jean-Michel [FR/FR]; 160, avenue du Général-Leclerc, Bâtiment 11, Résidence du Château de Courcelles, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). GARBARG, Monique [FR/FR]; 26, boulevard Gouvion-Saint-Cyr, F-75017 Paris (FR). LECOMTE, Jeanne-Marie [FR/FR]; 30, rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris (FR). GARNELLIN, Robin [GB/GB]; Kinwood, Briary Wood End, Welwyn, Hertfordshire AL6 0TD (GB). FKYERAT, Abdellatif [FR/FR]; F-95480 La Bassée (FR). TERTIUK, Wasyl [GB/GB]; 81 The Commons, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 4RZ (GB).		SCHUNACK, Walter [DE/DE]; Spanische Allee 95, D-1000 Berlin 38 (DE). LIPP, Ralph [DE/DE]; Jenaer Str. 8, D-1000 Berlin 30 (DE). STARK, Holger [DE/DE]; Kulmbach Str. 12, D-1000 Berlin 30 (DE). PURAND, Katja [DE/DE]; Hohenzollerndamm 4, D-1000 Berlin 31 (DE). (74) Mandataires: LEMOINE, Michel etc. ; Cabinet Lemoine et Bernasconi, 13, bd des Batignolles, F-75008 Paris (FR). (81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i>
(54) Title: NOVEL IMIDAZOLE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATIONS (54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE L'IMIDAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS THERAPEUTIQUES <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;"> <p>(Chain A)-X-(Chain B)-Y</p>  <p>(IA)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(Chain A)-X-(Chain B)-Y</p>  <p>(IB)</p> </div> </div>		
(57) Abstract <p>Imidazole derivatives having general formula (IA) or (IB). The invention also concerns processes for the preparation of said compounds and the pharmaceutical composition incorporating same.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne des dérivés de l'imidazole répondant à la formule générale (IA) ou (IB). Procédés pour la préparation de ces composés et composition pharmaceutique les incorporant.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

5

Nouveaux dérivés de l'imidazole, leur préparation et leurs applications thérapeutiques.

10

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'imidazole, leur préparation ainsi que leurs applications thérapeutiques.

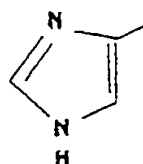
15

Les dérivés de l'imidazole conformes à l'invention présentent d'utiles propriétés antagonistes des récepteurs H_3 de l'histamine contrôlant la libération et la synthèse de l'histamine. Leur activité antagoniste sur les récepteurs H_3 les rend utiles en thérapeutique, en particulier comme médicament à effets sédatifs, régulateur du sommeil, anticonvulsivant, psychostimulant, modulateur de la circulation cérébrale, anti-ulcéreux.

20

Les dérivés conformes à l'invention répondent à la formule générale IA ou IB

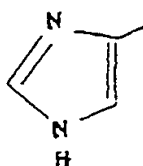
25



(Chaîne A)-X-(chaîne B)-Y

IA

30



(chaîne A)-X-Y

IB

35

dans laquelle

la chaîne A représente une chaîne hydrocarbonée, droite ou ramifiée, saturée ou insaturée, comportant 1 à 6 atomes de carbone, la chaîne hydrocarbonée saturée pouvant être interrompue par un hétéroatome tel qu'un atome de soufre,

X représente un atome d'oxygène ou de soufre, -NH-, -NHCO-, -N(alkyle)CO-, -NHCONH-, -NH-CS-NH-, -NHCS-, -O-CO-, -CO-O-, -OCONH-, -OCON(alkyle)-, -OCONH-CO-, -CONH-, -CON(alkyle)-, -SO-, -CO-, -CHOH-, -NR-C(=NR')-NR'-, R et R' désignant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur et R'' un atome d'hydrogène ou un autre groupe électronégatif puissant, tel qu'un groupe cyano ou COY₁, Y₁ désignant un groupe alcoxy,

la chaîne B représente une chaîne alkylène droite -(CH₂)_n-, n étant un nombre entier pouvant varier entre 0 et 5 ou une chaîne alkylène ramifiée renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, la chaîne alkylène pouvant être interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre, ou un groupement -(CH₂)_n-O- ou -(CH₂)_n-S- où n est un nombre entier égal à 1 ou 2,

Y représente un groupe alkyle droit ou ramifié comportant 1 à 8 atomes de carbone, un cycloalkyle comportant 3 à 6 atomes de carbone, un groupe bicycloalkyle, un groupe cycloalkényle, un groupe aryle tel qu'un groupe phényle éventuellement substitué, un radical hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons comportant un ou deux hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote et de soufre, ledit radical hétérocyclique étant éventuellement substitué, ou encore un radical bicyclique résultant de l'accolement d'un cycle benzénique à un hétérocycle tel que défini précédemment.

La chaîne A peut être une chaîne alkylène droite -(CH₂)_n-, n représentant un nombre entier compris entre 0 et 6 atomes de carbone, de préférence entre 1 et 4 atomes de carbone, ou une chaîne alkylène ramifiée, de préférence

une chaîne substituée par un ou plusieurs radicaux méthyle ou éthyle.

La chaîne A peut être également une chaîne alkényle droite ou ramifiée, et peut être par exemple le groupe
5 allyle.

Lorsque Y représente un groupe cycloalkyle, celui-ci peut être, par exemple, le cyclopentyle, le cyclobenzyle, ou un groupe bicycloalkyle.

Lorsque Y représente un groupe phényle substitué, le
10 groupe phényle peut être mono- ou polysubstitué par exemple par un halogène, par un alkyle inférieur, par exemple CH_3 , par CF_3 , CN , COCH_3 , COOR_1 , OR_1 , R_1 représentant un alkyle inférieur, par exemple COOCH_3 , le groupement NO_2 , le
15 groupement NR_2R_3 , R_2 et R_3 représentant un atome d'hydrogène et/ou un radical alkyle inférieur (par "alkyle inférieur", on entend un radical alkyle comportant au plus 6 atomes de carbone).

Lorsque Y représente un radical hétérocyclique, celui-ci peut être, par exemple, le radical pyridyle, le radical
20 pyridyle N-oxyde ou le radical pyrazinyle, éventuellement mono- ou polysubstitué par NO_2 , CF_3 , CH_3 , NH_2 , un halogène tel que Cl , le groupe COOCH_3 ou encore le radical imidazolyle ou le radical thiazyle.

Lorsque Y représente un radical bicyclique résultant de
25 l'accolement d'un cycle benzénique à un hétérocycle, ce radical peut être par exemple le radical benzothiazyle.

Les composés qui répondent à la formule IA ou IB sont des composés nouveaux, à l'exclusion toutefois :

a) des composés dans lesquels X représente $-\text{NH}-$, la
30 chaîne A le groupe $-(\text{CH}_2)_2-$, la chaîne B le groupement $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-}$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-}$ et Y le groupe phényle ou p-chlorophényle,

b) des composés dans lesquels X représente le groupe
-NHCO-, la chaîne A le groupe $-(\text{CH}_2)_2$ et Y le groupe
35 méthyle (formule IB) ou la chaîne B et Y (formule IA)

représentent une chaîne alkylène droite $-(CH_2)_n-$, n étant compris entre 1 et 4, les groupes $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-CH_2-$ et un groupe phényle, ou encore les groupes $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$ et le groupe diphényle, ou encore les groupes

5 $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-S-CH_2-$ et le groupe pyridyle, ou encore les groupes $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-$ et le groupe diphényle, ou encore le groupe $-(CH_2)_3-$ et le groupe imidazolyle ou cyclohexyle,

c) des composés dans lesquels X représente $-NHCO-$, la

10 chaîne A le groupe $-CH_2-CH(CH_3)-$, la chaîne B le groupe $-(CH_2)_3-$ et Y le groupe phényle,

d) des composés dans lesquels X représente $-NHCSNH-$ ou $-NHCONH-$, la chaîne A le groupe $-(CH_2)_2-$, la chaîne B le groupe $-(CH_2)_2-$ et Y le groupe phényle,

15 e) des composés dans lesquels la chaîne A représente une chaîne droite hydrocarbonée saturée comportant 1 à 6 atomes de carbone, X représente $-NH-$, la chaîne B représente une chaîne alkylène telle que définie précédemment et Y représente un groupe phényle ou un

20 radical imidazolyle ainsi que ceux dans lesquels A représente une chaîne droite hydrocarbonée saturée comportant 1 à 6 atomes de carbone, X représente le groupe $-NHCONH-$, la chaîne B et/ou Y représentent un alkyle et Y représente un radical aryle ;

25 f) les composés dans lesquels X représente un atome d'oxygène, la chaîne A un groupe $-CH_2-$ et Y un groupe phényle substitué (formule IB) ;

g) les composés dans lesquels X représente le groupe $-NHCO-$, la chaîne A le groupe $-(CH_2)_2-$ et Y un groupe

30 cyclohexyle substitué (formule IB) ;

h) les composés dans lesquels X représente le groupe $-NH-CS-NH-$, la chaîne A le groupe $-(CH_2)_n-$ ($n = 3$ à 6) et Y un groupe alkyle, aryle et aralkyle (formule IB) ;

i) les composés dans lesquels X représente le groupe

35 $-CO-$, la chaîne A le groupe $-(CH_2)_2-$ et Y un radical aryle

éventuellement substitué, un radical hétérocyclique à 5 chaînons comportant le soufre comme hétéroatome et éventuellement substitué, un radical bicyclique résultant de l'accolement d'un cycle hengénique à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, comportant comme hétéroatomes les atomes d'azote et/ou de soufre (formule IB) ;

j) les composés dans lesquels X représente le groupe -CONH-, la chaîne A le groupe $-(CH_2)_2-$ et Y le groupe phényle éventuellement substitué (formule IB) ;

10 k) les composés dans lesquels X représente le groupe -NH-C (=NCN)-NH-, la chaîne A une chaîne hydrocarbonée comportant 2 à 4 atomes de C interrompue par un atome de S et Y un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant un ou deux atomes d'azote et de soufre (formule IB) ;

15 l) les composés dans lesquels X représente le groupe -NH-C (=NCN)-NH-, la chaîne A un groupe $-CH_2-S-(CH_2)_2-$ et Y un radical méthyle (formule IB) ;

m) les composés dans lesquels X représente le groupe -NH-C (=NH)-NH-, la chaîne A et la chaîne B ont la 20 signification précitée et Y représente un groupe alkyle, un groupe aryle, un radical hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons comportant un ou deux hétéroatomes pouvant être l'azote et/ou le soufre.

Les composés énoncés sous a) à d) ont fait l'objet 25 d'une divulgation lors d'un Symposium qui s'est tenu à Budapest en Août 1988 ("10th International Symposium on Medicinal Chemistry") et plus récemment à Noordwijkerhout (Juillet 1990).

Les composés énoncés sous e) ont été décrits dans le 30 brevet GB 1 341 375 ; les composés énoncés sous f) dans le brevet français n° 1 220 002 ; les composés énoncés sous g) dans les brevets US 2 301 532 et 2 376 424 ; les composés énoncés sous h) dans le brevet GB 1 305 547 ; les composés énoncés sous i) dans la demande de brevet européen 35 EP-A-0 291 172 ; les composés énoncés sous j) dans la

demande de brevet européen EP-A-315 316 ; les composés énoncés sous k) dans le brevet GB 1 531 221 et les composés énoncés sous l) dans le brevet australien AU-A-514 574 ; les composés énoncés sous m) dans les demandes de brevet
5 européen EP-A-0 199 845 et EP-A-0 262 448.

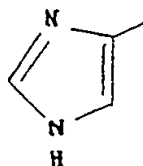
La présente invention concerne également les sels d'addition que forment les composés de formule IA ou IB avec des acides pharmaceutiquement acceptables. Les sels pharmaceutiquement acceptables comprennent les sels non
10 toxiques d'acides minéraux ou organiques tels que le chlorhydrate, le bromhydrate ou le maléate.

La présente invention englobe également les hydrates des composés de formule IA ou IB, les sels hydratés de ces composés et les structures cristallines polymorphiques. Il
15 faut, par ailleurs, noter que la structure des composés conformes à l'invention, telle qu'elle est illustrée par les formules IA et IB ne représente que l'une des formes tautomères possibles de ces composés et que ceux-ci peuvent se présenter sous d'autres formes tautomères. La présente
20 invention englobe donc également toutes les formes tautomères possibles des composés en question, que ces tautomères se présentent sous forme isolée ou sous forme de mélanges.

Les composés de formule IA ou IB peuvent exister sous
25 une ou plusieurs formes d'isomères selon le nombre de centres asymétriques de la molécule. L'invention concerne donc aussi bien tous les isomères optiques que leurs mélanges racémiques et les diastéréoisomères correspondants. La séparation des diastéréoisomères et/ou
30 des isomères optiques peut s'effectuer selon des méthodes connues en soi.

Les composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente -NH-, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations précitées, sont obtenus, par exemple, en
35 faisant réagir une amine de formule

7

(chaîne A)-NH₂

5

avec un composé halogéné de formule

$$\text{Hal} - (\text{chaîne B}) - \text{Y}$$

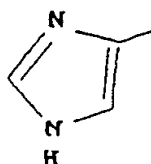
ou $\text{Hal} - \text{Y}$

Hal désignant un halogène tel que le chlore ou le brome, en

10 présence d'un solvant.

Les composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente -NHCO-, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations précitées, sont obtenus, par exemple, en faisant réagir une amine de formule

15

(chaîne A)-NH₂

20

avec un acide de formule

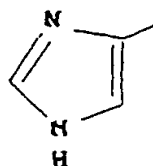
$$\text{COOH} - (\text{Chaîne B}) - \text{Y}$$

ou $\text{COOH} - \text{Y}$

après activation éventuelle de la fonction hydroxyle de cet
25 acide.

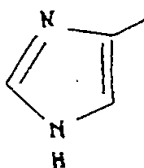
Les composés de formule IA dans laquelle X représente -NH- et répondant à la formule générale

30

(chaîne A)-NH-(CH₂)_n-Y

la chaîne A, Y et n ayant les significations précitées, peuvent être encore obtenus en réduisant dans le composé de formule

5

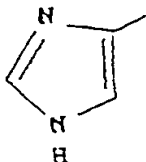
(chaîne A)-NHCO-(CH₂)_{n-1}-Y

10

le groupe carbonyle, par exemple à l'aide d'un hydrure tel que le borohydrure de sodium.

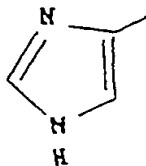
Les composés de formule IA dans laquelle X représente -NH-, la chaîne B représente -(CH₂)_n-S-, n étant compris entre 1 et 4, la chaîne A et Y ayant les significations précitées, sont obtenus en traitant un composé de formule

20

(chaîne A)-NH-(CH₂)_n-O-Y

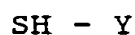
par un hydracide halogéné tel que l'acide bromhydrique pour former le composé halogéné

25

(chaîne A)-NH-(CH₂)_n-Hal

30

Hal désignant un halogène, et en faisant réagir un composé de formule

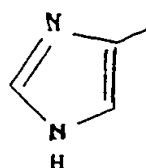


avec ce composé halogéné.

35

Les composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente -NHCS-, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations précitées, peuvent être obtenus en traitant un composé de formule

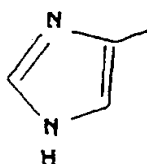
5



(chaîne A)-NHCO-(chaîne B)-Y

10

ou



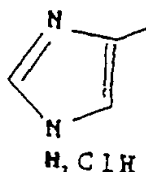
(chaîne A)-NHCO-Y

15

par un agent de sulfuration, en présence d'un solvant tel que la pyridine.

Les composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente -NHCONH- ou -NHCSNH-, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations précitées, peuvent être obtenus en faisant réagir une amine, se présentant par exemple sous forme de dichlorhydrate, de formule

30

(chaîne A)-NH₂

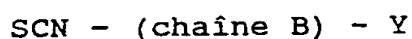
H, ClH

avec un isocyanate de formule

OCN - (chaîne B) - Y

35 ou OCN - Y

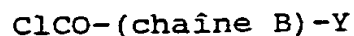
ou un isothiocyanate de formule



ou $\text{SCN} - \text{Y}$

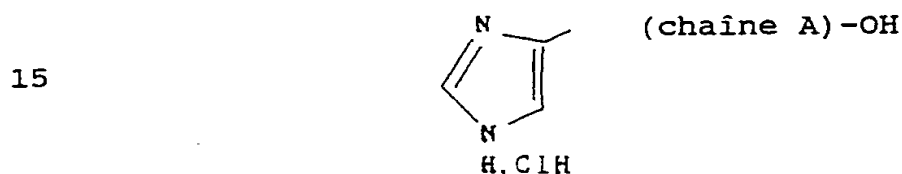
en présence d'un solvant apolaire.

- 5 Les composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente $-\text{OCO}-$, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations précitées, peuvent être obtenus en faisant réagir un chlorure d'acide de formule



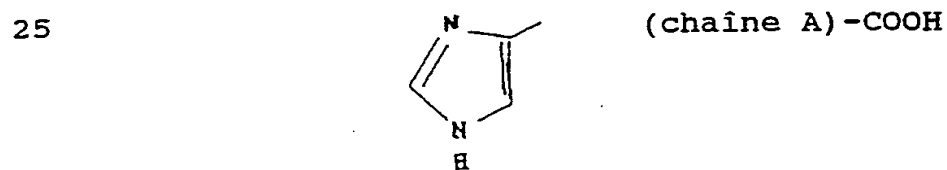
10 $\text{ClCO}-\text{Y}$

sur un alcool, se présentant par exemple sous forme de chlorhydrate, de formule



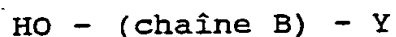
en présence d'un solvant tel que la pyridine.

- 20 Les composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente $-\text{CO}-\text{O}-$, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations précitées, peuvent être obtenus en faisant réagir un acide de formule



30

avec un alcool de formule

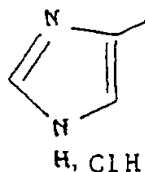


ou $\text{HO} - \text{Y},$

en présence de chlorure de thionyle.

35

Les composés de formule IA ou IB dans lesquelles X
représente -CONH-, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les
significations précitées, peuvent être obtenus en faisant
réagir un alcool, se présentant par exemple sous forme de
5 chlorhydrate, de formule



(chaîne A)-OH

10

avec un isocyanate de formule

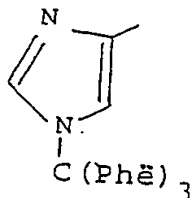
OCN - (chaîne B)-Y

ou OCN - Y

15 en présence d'un solvant apolaire.

Les composés de formule IA ou IB dans lesquelles X
représente -O-, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les
significations précitées, peuvent être obtenus en faisant
réagir un alcoolate de formule

20

(chaîne A)-O⁻ Na⁺

25

Phe désignant le radical phényle, avec un composé halogéné
de formule

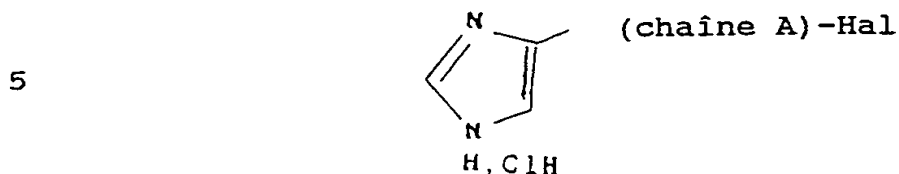
Hal - (chaîne B) - Y

ou Hal - Y

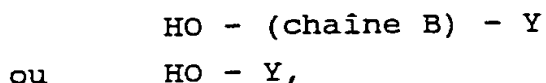
30 Hal désignant un halogène, en présence d'un solvant neutre
tel que le toluène, puis en clivant le groupement -C(Phe)₃
par une solution acide.

Les composés de formule IA ou IB dans lesquelles X
représente -O-, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les
35 significations précitées, peuvent être encore obtenus en

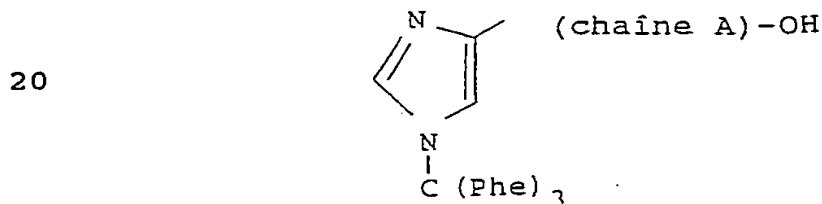
faisant réagir un composé halogéné, se présentant par exemple sous forme de chlorhydrate, de formule



Hal désignant un halogène tel que le chlore, avec un alcool de formule



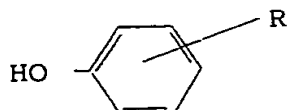
Les composés de formule IB dans laquelle X représente -O-, la chaîne A a la signification précitée et Y
15 représente un groupe phényle éventuellement substitué
peuvent être encore obtenus en faisant réagir un alcool de formule



25

avec un composé phénolique de formule

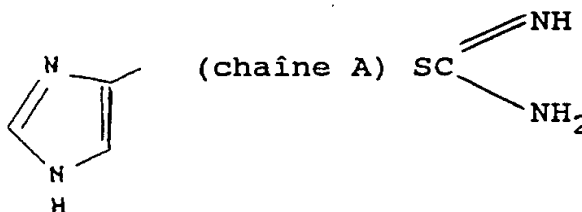
30



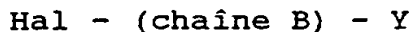
35

dans laquelle R représente un substituant tel qu'un halogène, un alkyle inférieur, CF_3 , CN , COCH_3 , en présence de triphénylphosphine et de diéthylazodicarboxylate dans un solvant et en clivant le groupe $-\text{C}(\text{Phe})_3$ par traitement par
5 une solution acide.

Les composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente $-\text{S}-$, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations précitées, peuvent être obtenus en faisant réagir une isothiourée de formule
10



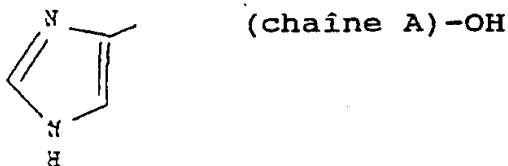
avec un composé halogéné de formule



20 ou $\text{Hal} - \text{Y}$,

Hal désignant un halogène tel que le chlore, en présence d'un solvant tel que l'éthanol.

Les composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente $-\text{S}-$, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations précitées, peuvent être encore obtenus en
25 faisant réagir un alcool de formule



avec un composé de formule

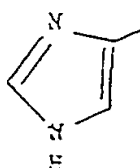


35 ou $\text{SH} - \text{Y}$

14

en présence d'un hydracide halogéné tel que l'acide
bromhydrique ou
en faisant réagir un composé halogéné de formule

5



(chaîne A)-Hal

10

Hal désignant un halogène, avec un composé de formule

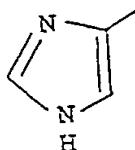
$$\text{SH} - (\text{chaîne B}) - \text{Y}$$

ou $\text{SH} - \text{Y}$,

15 en présence d'une base telle qu'un hydroxyde alcalin.

Les composés de formule IA ou IB dans lesquelles X
représente -SO-, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les
significations précitées, peuvent être obtenus en traitant
un composé de formule

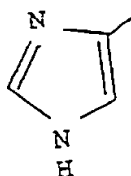
20



(chaîne A)-S-(chaîne B)-Y

25

ou



(chaîne A)-S-Y

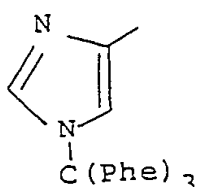
30

35

par une base telle qu'un hydroxyde ou un carbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux, en présence d'un solvant, puis par un agent d'oxydation.

Les composés de formule IA ou IB dans lesquelles X
5 représente -CO-, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations précitées, peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule

10

(chaîne A)-C \equiv N

15 Phe désignant le radical phényle,
avec

Hal - Mg - (chaîne B) - Y

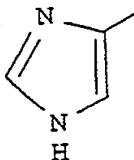
ou Hal - Mg - Y

Hal désignant un halogène, en présence d'un solvant,

20 puis par hydrolyse du produit obtenu.

Les composés de formule IA ou IB dans lesquelles X
représente -CHOH-, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant
les significations précitées, peuvent être obtenus en
réduisant le composé de formule

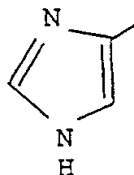
25



(chaîne A)-CO-(chaîne B)-Y

30

ou

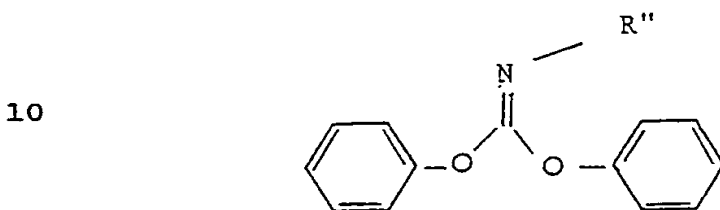


(chaîne A)-CO-Y

35

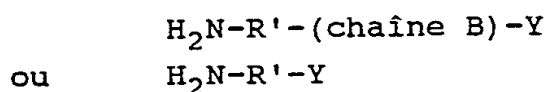
par exemple par un hydrure, en présence d'un solvant, puis par hydrolyse avec une solution basique.

Les composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente $-NR-C(=NR'')-NR'-$, R, R', R'', la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations précitées, peuvent être obtenus, en faisant réagir un composé de formule



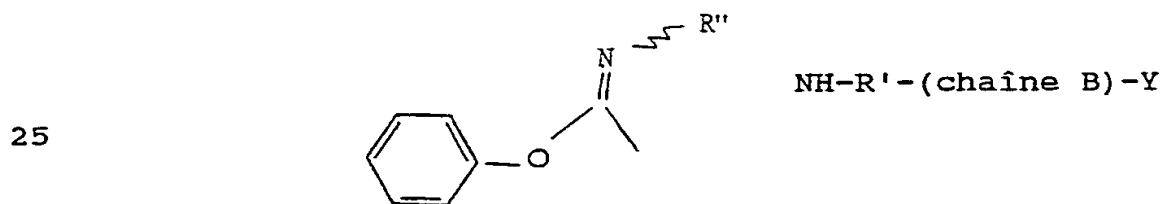
15

avec une amine de formule

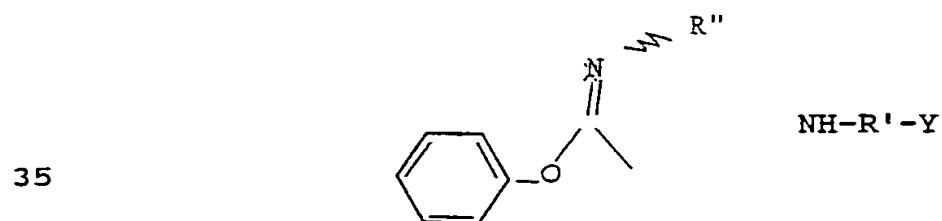


20

pour former un composé de formule



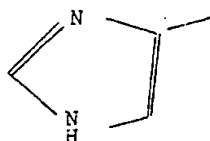
30 ou



17

et en faisant réagir ce dernier composé avec une amine de formule

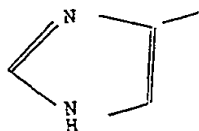
5



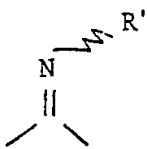
(chaîne A)-NHR

10 pour former le composé de formule

15



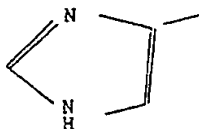
(chaîne A)-RN



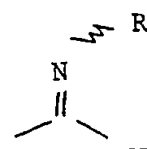
NR'-(chaîne B)-Y

ou

20



(chaîne A)-RN

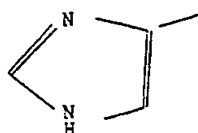


NR'-Y

25

et, lorsque R'' représente l'hydrogène, en traitant ce dernier composé par une solution acide pour former le composé de formule

30



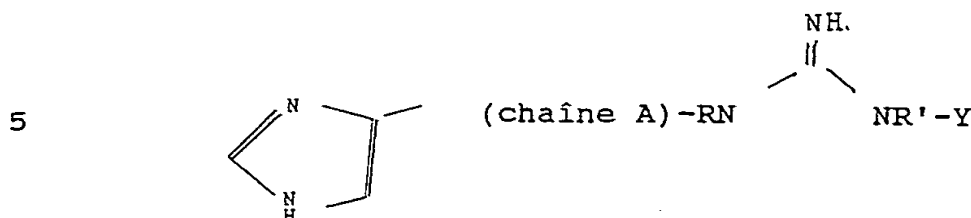
(chaîne A)-RN



NR'-(chaîne B)-Y

35

ou



10 Les exemples qui sont donnés ci-après, à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

Exemple 1

N-((1H-imidazol-4-yl) méthyl)-5-phénylpentanamide

On introduit successivement 8 mmol de N, N'-

15 carbonyldiimidazole et 8 mmol d'acide 5-phénylpentanoïque dans 10 ml de THF absolu et, après avoir agité 30 mn, on ajoute au mélange 8 mmol de (1H-imidazol-4-yl) méthanamine, à l'abri de l'humidité en utilisant CaCl_2 . Au bout de 14 h, on élimine le solvant par distillation sous vide. On

20 mélange l'huile restante avec un peu d'eau. Le composé du titre est filtré sous vide, séché et cristallisé dans éthanol/diéthyléther.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (257,4) F : 125-137°C rendement : 35 %

Analyse élémentaire :

25 calculé : C 70,0 H 7,44 N 16,3

trouvé : C 70,0 H 7,52 N 16,3

Exemple 2

N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3-phénylpropanamide

30 La préparation est effectuée comme dans l'exemple 1 avec 10 mmol d'acide 3-phénylpropanoïque et de 3-(1H-imidazol-4-yl)propanamine comme composant amine. Le composé du titre est purifié par chromatographie et recristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans acétate

35 d'éthyle/acétonitrile.

$C_{15}H_{19}N_3O.C_4H_4O_4$ (375,4) F : 126-127°C rendement : 70 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 60,8 H 6,71 N 11,2

trouvé : C 61,0 H 6,30 N 11,1

5

Exemple 3

N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3-cyclohexylpropanamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 2 avec l'acide 3-cyclohexylpropanoïque. Le composé du titre est purifié par chromatographie et recristallisé dans éthanol/diéthyléther.

10

$C_{15}H_{25}N_3O$ (379,5) F : 119°C rendement : 50 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 60,1 H 7,70 N 11,1

15

trouvé : C 60,2 H 8,01 N 11,0

Exemple 4

N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3-cyclopentylpropanamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 2 avec l'acide 3-cyclopentylpropanoïque. Le composé du titre est purifié par chromatographie et précipité sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

20

$C_{14}H_{23}N_3O.C_4H_4O_4$ (365,4) F : 106°C rendement : 40 %

Analyse élémentaire :

25

calculé : C 59,2 H 7,45 N 11,5

trouvé : C 59,0 H 7,68 N 11,7

Exemple 5

N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-2-(4-chlorophénoxy)-

30

éthanamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 2 avec l'acide 4-chlorophénoxyacétique. Le composé du titre est extrait avec de l'éther diéthylique et précipité sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

35

$C_{14}H_{16}N_3O_2Cl.C_4H_4O_4.0,5 H_2O$ (418,8) F : 141°C rendement :

70 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 51,6 H 5,05 N 10,0

trouvé : C 51,6 H 5,15 N 10,2

5

Exemple 6

N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-2-cyclohexyléthanamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 2
avec l'acide cyclohexylacétique. Le composé du titre est

10 filtré sous vide, séché et recristallisé sous forme
d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

 $C_{14}H_{23}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (374,4) F : 122°C rendement : 40 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 57,7 H 7,54 N 11,2

15 trouvé : C 58,1 H 7,38 N 11,3

Exemple 7

N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-4-cyclohexylbutanamide

20 La préparation est effectuée comme dans l'exemple 2
avec l'acide 4-cyclohexylbutanoïque. Le composé du titre
est purifié par chromatographie et recristallisé sous forme
d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

 $C_{16}H_{27}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (402,5) F : 86°C rendement : 55 %

Analyse élémentaire :

25 calculé : C 59,7 H 8,01 N 10,4

trouvé : C 59,5 H 7,85 N 10,4

Exemple 8

N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-4-méthylpentanamide

30 La préparation est effectuée comme dans l'exemple 2
avec l'acide 4-méthylpentanoïque. Le composé du titre est
purifié par chromatographie et recristallisé sous forme
d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

 $C_{12}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (348,4) F : 115°C rendement 40 %

35

Analyse élémentaire :

calculé : C 55,2 H 7,52 N 12,1
trouvé : C 55,4 H 7,57 N 12,1

5 Exemple 9

N(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3,3-diphénylpropanamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 2
avec l'acide 3,3-diphénylpropanoïque. Le composé du titre
est purifié par chromatographie et recristallisé sous forme
10 d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

 $C_{21}H_{23}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ (449,5) F : 116°C rendement 65 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 66,8 H 6,05 N 9,35
trouvé : C 66,7 H 6,03 N 9,36

15

Exemple 10

N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3-(bicyclo(2.1.1.)hept-2-yl)propanamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 2
20 avec l'acide 3-(bicyclo(2,1,1)hept-2-yl)propanoïque. Le
composé du titre est purifié par chromatographie et
recristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans
éthanol/diéthyléther.

 $C_{16}H_{23}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (398,5) F : 112°C rendement 35 %

25 Analyse élémentaire :

calculé : C 60,3 H 7,08 N 10,6
trouvé : C 60,1 H 7,46 N 10,6

Exemple 11

30 N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)hexanamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 2
avec l'acide hexanoïque. Le composé du titre est purifié
par chromatographie et recristallisé sous forme
d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

35 $C_{12}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (348,4) F : 69°C rendement 45 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 55,2 H 7,52 N 12,1
trouvé : C 55,2 H 7,46 N 12,0

5 Exemple 12

N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)heptanamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 2 avec l'acide heptanoïque. Le composé du titre est purifié par chromatographie et recristallisé sous forme

10 d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

 $C_{13}H_{23}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ (353,4) F : 73-74°C rendement 50 %

Analyse élémentaire

calculé : C 57,8 H 7,70 N 11,9
trouvé : C 57,5 H 8,00 N 11,8

15

Exemple 13

N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)octanamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 2 avec l'acide octanoïque. Le composé du titre est purifié

20 par chromatographie et recristallisé sous forme

d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

 $C_{14}H_{25}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ (367,4) F : 74°C rendement 50 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 58,8 H 7,95 N 11,4
25 trouvé : C 58,6 H 8,00 N 11,3

Exemple 14

N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3-(2-cyclopentén-1-yl)propanamide

30 La préparation est effectuée comme dans l'exemple 2 avec l'acide 3-(2-cyclopentén-1-yl)propanoïque. Le composé du titre est purifié par chromatographie et recristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

 $C_{14}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (372,4) F : 84°C rendement 45 %

35

Analyse élémentaire :

calculé : C 58,1 H 7,04 N 11,3
trouvé : C 58,2 H 6,84 N 11,7

5 Exemple 15

(R,S)-(+)-N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3-phénylbutanamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 2 avec l'acide 3-phénylbutanoïque. Le composé du titre est purifié par chromatographie et recristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

10

$C_{16}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (391,9) F : 89°C rendement 65 %
Analyse élémentaire :

calculé : C 61,3 H 6,55 N 10,7
trouvé : C 61,3 H 6,52 N 10,8

15

Exemple 16

N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3-(2-pyrazinyl)-propanamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 2 avec l'acide 3-(2-pyrazinyl)propanoïque. Le composé du titre est purifié par chromatographie et recristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

20

$C_{13}H_{17}N_5O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ (350,2) F : 150°C rendement : 25 %
Analyse élémentaire :

calculé : C 44,6 H 6,04 N 20,0
trouvé : C 44,9 H 5,68 N 20,3

25

Exemple 17

N-(4-(1H-imidazol-4-yl)butyl)-2-cyclopentyléthanamide

La préparation s'effectue comme dans l'exemple 1 avec l'acide 2-cyclopentylacétique et la 4-(1H-imidazol-4-yl)butanamine. Le composé du titre est extrait de l'eau par du diéthyléther et recristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

30

$C_{14}H_{23}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ (374,4) F : 114°C rendement 65 %

35

Analyse élémentaire :

calculé : C 59,2 H 7,45 N 11,5
trouvé : C 58,8 H 7,78 N 11,5

5 Exemple 18

N-(4-(1H-imidazol-4-yl)butyl)-3-cyclopentylpropanamide

La préparation s'effectue comme dans l'exemple 17 avec l'acide 3-cyclopentylpropanoïque. Le composé du titre est extrait de l'eau par du diéthyléther et recristallisé sous
10 forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{15}H_{25}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$ (397,5) F : 124°C rendement 65 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 57,4 H 7,86 N 10,6
trouvé : C 57,6 H 7,48 N 10,2

15

Exemple 19

(E)-N-(3-(1H-imidazol-4-yl)allyl)-3-cyclopentylpropanamide

La préparation s'effectue comme dans l'exemple 4 avec la (E)-3-(1H-imidazol-4-yl)allylamine comme composant
20 amine. Le composé du titre est extrait de l'eau par du diéthyléther et recristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{14}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (372,4) F : 156°C rendement 70 %

Analyse élémentaire :

25 calculé : C 58,1 H 7,04 N 11,3
trouvé : C 58,1 H 6,88 N 11,3

Exemple 20

N-(3-phénylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-propanamide

30 La préparation s'effectue comme dans l'exemple 1 avec la 3-phénylpropanamine et l'acide 3-(1H-imidazol-4-yl)propanoïque, l'acide étant ici ajouté après la réaction du composant amine avec le N,N'-carbonyldiimidazole. Le composé du titre est extrait de l'eau par du diéthyléther,
35 purifié par chromatographie et recristallisé sous forme

d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{15}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (382,4) F : 116°C rendement 45 %

Analyse élémentaire :

	calculé :	C 59,7	H 6,33	N 11,0
5	trouvé :	C 59,8	H 6,09	N 10,8

Exemple 21

N-(2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl)-4-cyclohexylbutanthioamide.

On prépare tout d'abord le N(2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl)-4-cyclohexylbutanamide en faisant réagir 10 mmol d'acide 4-cyclohexylbutanoïque et de 2-(1H-imidazol-4-yl)éthanamide. Le composé obtenu est filtré sous vide, séché et recristallisé dans éthanol/diéthyléther.

3 mmol de ce dernier composé sont portées 1 h au reflux dans 5 mmol de pentasulfure de phosphore dans 20 ml de pyridine. Après évaporation sous vide, le résidu est repris dans un mélange eau/chloroforme, amené à pH 9 avec de l'ammoniaque et lavé 3 fois à l'eau. La phase organique est concentrée et purifiée par chromatographie. Le composé du titre obtenu est recristallisé dans éthanol/diéthyléther.

$C_{15}H_{25}N_3S$ (279,5) F : 82°C rendement : 50 %

Analyse élémentaire :

	calculé :	C 64,5	H 9,02	N 15,0
25	trouvé :	C 64,1	H 9,17	N 14,7

Exemple 22

N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3-cyclopentylpropanthioamide

La préparation s'effectue comme dans l'exemple 21 en partant du composé obtenu dans l'exemple 4. Le composé du titre est recristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{14}H_{23}N_3S \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$ (399,5) F : 91-92°C rendement : 25 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 54,1 H 7,31 N 10,5
trouvé : C 54,3 H 6,96 N 10,5

5 Exemple 23

N-benzyl-N'-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl) urée

On mélange 5 mmol de dichlorhydrate de 3-(1H-imidazol-4-yl)propanamine et 10 mmol de triéthylamine dans 10 ml d'acétonitrile et, après ajout de 5 mmol d'isocyanate de benzyle, on porte le tout à l'ébullition 1 h au reflux. Après évaporation sous vide, le composé du titre est repris dans un peu d'eau et recristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{14}H_{18}N_4O \cdot C_4H_4O_4$ (374,4) F : 119°C rendement : 80 %

15 Analyse élémentaire :

calculé : C 57,7 H 5,92 N 15,0
trouvé : C 57,7 H 6,05 N 14,6

Exemple 24

20 Ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de l'acide 3-cyclopentylpropanoïque

On additionne 5 mmol de chlorhydrate de 3-(1H-imidazol-4-yl)propanol dans 30 ml de pyridine avec 10 mg de 4-diméthylaminopyridine à 5 mmol du chlorure d'acide 3-cyclopentylpropanoïque et on agite le tout pendant 16 h à température ambiante. La solution est évaporée sous vide, puis le résidu est repris dans de l'eau et extrait par du diéthyléther. Un hydrogénomaléate est formé à partir de l'huile obtenue, décoloré avec du charbon actif et recristallisé dans éthanol/diéthyléther.

$C_{14}H_{22}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (366,4) F : 88°C rendement : 30 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 59,0 H 7,15 N 7,65
trouvé : C 59,0 H 7,39 N 7,65

Exemple 25

Ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de l'acide benzoïque

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 24 avec du chlorure de l'acide benzoïque. Le composé du titre
5 est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{13}H_{14}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (355,4) F : 165°C rendement : 75 %
analyse élémentaire :

	calculé :	C 57,5	H 5,39	N 7,88
10	trouvé :	C 57,1	H 5,07	N 7,95

Exemple 26

Ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de l'acide 4-iodobenzoïque

15 La préparation est effectuée comme dans l'exemple 24 avec du chlorure de l'acide 4-iodobenzoïque. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{13}H_{13}N_2O_2I \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (481,2) F : 148°C rendement : 60 %
20 analyse élémentaire :

	calculé :	C 42,4	H 3,77	N 5,82
	trouvé :	C 42,5	H 3,52	N 5,89

Exemple 27

25 Ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de l'acide 3-iodobenzoïque

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 24 avec du chlorure de l'acide 3-iodobenzoïque. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans
30 éthanol/diéthyléther.

$C_{13}H_{13}N_2O_2I \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (481,2) F : 105°C rendement : 70 %

Analyse élémentaire :

	calculé :	C 42,4	H 3,77	N 5,82
35	trouvé :	C 42,3	H 3,52	N 5,78

Exemple 28

Ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de l'acide 3-iodo-4-méthylbenzoïque

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 24 avec du chlorure de l'acide 3-iodo-4-méthylbenzoïque. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{14}H_{15}N_2O_2I \cdot C_4H_4O_4$ (486,3) F : 112-133°C rendement : 70 %
analyse élémentaire :

calculé : C 44,5 H 3,94 N 5,76
trouvé : C 44,5 H 4,09 N 5,88

Exemple 29

Ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de l'acide 3-(4-iodophényl)propylique

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 24 avec du chlorure de l'acide 3-(4-iodophényl)propylique. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{15}H_{17}N_2O_2I \cdot C_4H_4O$ (500,29) F : 147°C rendement : 80 %
analyse élémentaire :

calculé : C 45,6 H 4,23 N 5,60
trouvé : C 45,9 H 4,29 N 5,68

Exemple 30

Ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de l'acide 4-amino-3,5-diiodobenzoïque

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 24 avec du chlorure de l'acide 4-amino-3,5-diiodobenzoïque. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{13}H_{13}N_3O_2I_2 \cdot C_4H_4O_4$ (613,2) F : 155°C rendement : 75 %
analyse élémentaire :

calculé : C 33,3 H 2,79 N 6,85
trouvé : C 33,1 H 2,60 N 6,83

Exemple 31

Ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de l'acide 4-(4-iodophényl)butanoïque

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 24 avec du chlorure de l'acide 4-(4-iodophényl)butanoïque. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{16}H_{19}N_2O_2I \cdot 4H_4O_4$ (514,3) F : 126°C rendement : 80 %
analyse élémentaire :

calculé : C 46,7 H 4,51 N 5,45
trouvé : C 46,7 H 4,65 N 5,31

Exemple 32

Ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de l'acide 2-(4-iodophényl)éthanoïque

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 24 avec du chlorure de l'acide 2-(4-iodophényl)éthanoïque. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{14}H_{15}N_2O_2I \cdot C_4H_4O_4$ (486,3) F : 88°C rendement : 60 %
analyse élémentaire :

calculé : C 44,5 H 3,93 N 5,76
trouvé : C 44,7 H 3,99 N 5,55

Exemple 33

Ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de l'acide 4-phénylbutanoïque

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 24 avec du chlorure de l'acide 4-phénylbutanoïque. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{16}H_{20}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (397,4) F : 88°C rendement : 60 %
analyse élémentaire :

calculé : C 60,4 H 6,34 N 7,05
trouvé : C 60,6 H 6,19 N 7,20

Exemple 34

N-benzyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec du chlorhydrate de 3-(1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de triéthylamine. L'huile restante est reprise dans un peu d'eau. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

 $C_{14}H_{17}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (375,4) F : 123°C rendement : 90 %

analyse élémentaire :

calculé :	C 57,6	H 5,64	N 11,2
trouvé :	C 57,2	H 5,63	N 11,2

Exemple 35

N-cyclohexylméthyl-3-(1H-imidazol-4-yl) propyloxycarbamide

La préparation s'effectue comme dans l'exemple 34 avec du 3-(1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium. L'huile restante est reprise dans un peu d'eau. Le composé du titre est filtré sous vide, séché et recristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

 $C_{14}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (381,4) F : 106°C rendement : 40 %

Analyse élémentaire :

calculé :	C 56,7	H 7,13	N 11,0
trouvé :	C 56,3	H 7,33	N 11,0

Exemple 36

(3-cyclohexylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther

On mélange 5mmol de 3-(1-triphénylméthyl-imidazol-4-yl)propanolate de sodium dans 10 ml de toluène contenant 0,5 mmol de 15-Crown-5 et 5 mmol de (3-chloropropyl)cyclohexane et on agite 24 h à 75°C. On concentre la suspension sous vide, on dissout le produit obtenu dans du diéthyléther, on filtre et on lave avec de l'éther de pétrole (40-60°C). Le filtrat obtenu est concentré et porté à l'ébullition 1 h dans une solution hydro-alcoolique (éthanol-eau) d'acide chlorhydrique 2N.

L'éthanol est éliminé sous un vide faible et le précipité est filtré sous vide. La solution est rendue alcaline, extraite par du dichlorométhane et la phase organique est concentrée. Le composé du titre obtenu est recristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.
5 $C_{15}H_{26}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (370,9) F : 114-116°C
rendement : 35 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 61,52 H 8,29 N 7,55
10 trouvé : C 61,60 H 8,25 N 7,50

Exemple 37

3-(3,4-difluorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther

15 La préparation est effectuée comme dans l'exemple 36 avec du chlorure de 3-(3,4-difluorophényl)propane. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther

$C_{15}H_{18}N_2OF_2 \cdot C_4H_4O_4$ (396,4)
20 F : 101°C

rendement : 25 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 57,6 H 5,59 N 7,07
trouvé : C 57,4 H 5,52 N 7,14

25

Exemple 38

3-(4-bromophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 36 avec du chlorure de 3-(4-bromophényl)propane. Le composé du
30 titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther

$C_{15}H_{19}N_2OBr \cdot C_4H_4O_4$ (439,3) F : 130-131 °C rendement : 35 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 52,0 H 5,28 N 6,38
35 trouvé : C 52,4 H 5,35 N 6,57

Exemple 39

3-(3-trifluorométhylphényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 36 avec du chlorure de 3-(3-trifluorométhylphényl)propane. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther

$C_{16}H_{19}N_2OF_3 \cdot C_4H_4O_4$ (428,4) F : 85 °C rendement : 35 %
analyse élémentaire :

calculé : C 56,1 H 5,41 N 6,54
trouvé : C 55,9 H 5,44 N 6,48

Exemple 40

1-naphthylméthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 36 avec le chlorure de 1-naphtylméthane. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{17}H_{18}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (386,9) F : 75 °C rendement : 40%

Analyse élémentaire :

calculé : C 65,2 H 5,86 N 7,24
trouvé : C 65,3 H 5,71 N 6,93

Exemple 41

(4-iodophényl)méthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 36 avec le chlorure de (4-iodophényl)méthane. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{13}H_{15}N_2OI \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (467,3) F: 123-124 °C rendement : 25 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 43,7 H 4,31 N 5,99
trouvé : C 43,6 H 3,94 N 5,99

Exemple 42

4-phénylbutyl-3-(1-imidazol-4-yl)propyléther

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 36 avec du chlorure de 4-phénylbutane. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

 $C_{16}H_{22}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ (374,4) F : 96 °C rendement : 40 %

Analyse élémentaire :

	calculé :	C 64,2	H 7,00	N 7,48
10	trouvé :	C 63,9	H 7,09	N 7,69

Exemple 43

(Z)-N-(3-(1H-imidazol-4-yl)allyl)-3-cyclohexylpropanamide

La préparation s'effectue comme dans l'exemple 3 avec la (Z)-3-(1H-imidazol-4-yl)allylamine. Le composé du titre est extrait de l'eau par du diéthyléther et est précipité sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

 $C_{14}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (372,4) F : 134°C rendement : 65 %

20 Analyse élémentaire :

	calculé :	C 58,1	H 7,04	N 11,3
	trouvé :	C 58,1	H 6,88	N 11,3

Exemple 44

25 (R,S)-(±)-N-[3-(1H-imidazol-4-yl)butyl]-3-cyclohexylpropanamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 3 avec la (R,S)-(±)-3-(1H-imidazol-4-yl) butanamine. Le composé du titre est extrait de l'eau par le dichlorométhane et précipité sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

 $C_{16}H_{27}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (393,5) F : 79°C rendement : 30 %

Analyse élémentaire :

	calculé :	C 59,7	H 8,01	N 10,4
35	trouvé :	C 59,8	H 7,66	N 10,5

Exemple 45

(3-phénylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl) propyléther

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 36 avec le bromure de 3-phénylpropane. Le composé du titre
5 obtenu est recristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/éther.

$C_{15}H_{20}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (364,9) F : 103°C rendement : 40 %

Analyse élémentaire :

10 calculé : C 62,5 H 6,77 N 6,88
 trouvé : C 62,4 N 6,78 N 6,83

Exemple 46

(3-phénylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propylthioéther

15 On introduit 5 mmol de chlorure de 3-(1H-imidazol-4-yl)propane dans une solution de 6 mmol de 3-phénylmercaptane et de 10 mmol de sodium dans 30 ml d'éthanol et on porte au reflux 3 h. On évapore la suspension sous vide jusqu'à siccité, on ajoute du
20 carbonate de potassium et on agite dans méthanol/eau. L'huile semi-solide restante est portée à l'ébullition dans l'éthanol avec du charbon actif, filtrée et recristallisée sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{15}H_{20}N_2S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (385,5) F : 106°C rendement : 35 %

25 Analyse élémentaire :

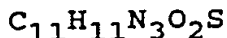
 calculé : C 59,2 H 6,54 N 7,27
 trouvé : C 59,3 H 6,38 N 7,30

Exemple 47

30 4-[(4-nitrobenzylthio)méthyl]-1H-imidazol

Un mélange de 1,53 g (10 mmol) de chlorhydrate de 4-chlorométhylimidazol et de 0,76 g (10 mmol) de thiourée est porté au reflux dans 10 ml d'éthanol pendant 15 min. On ajoute 5 ml d'éthanol, 20 ml d'eau et 200 mg (1,16 mmol) de
35 chlorure de 4-nitrobenzyle et on refroidit le mélange à

0-10°C. On ajoute goutte à goutte 1,44 g (36 mmol) d'une solution d'hydroxyde de sodium dans 14 ml d'eau sous azote à 0-10°C, puis on agite pendant 1 heure à la même température et encore pendant 3 heures à la température
 5 ambiante. Le précité est recueilli et, lavé avec de l'eau pour fournir le composé du titre, F : 88°C.



Analyse élémentaire :

	calculé :	C 53,0	H 4,45	N 16,9
10	trouvé :	C 53,0	H 4,22	N 16,6

Exemple 48

(3-phénylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propylsulfoxyde

On ajoute à 2 mmol du composé obtenu dans l'exemple 46
 15 0,5 g de carbonate de potassium dans 40 ml de dichlorométhane et on agite 30 mn. On additionne lentement à cette suspension 2,5 mmol d'acide chloroperoxybenzoïque dans 20 ml de dichlorométhane et on agite 2 h à la température ambiante. On filtre la suspension et on purifie
 20 par chromatographie. Le composé du titre est recristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ (401,5) F : 128-130°C rendement : 60 %

Analyse élémentaire :

25	calculé :	C 56,8	H 6,28	N 6,98
	trouvé :	C 56,8	H 6,10	N 6,88

Exemple 49

1-(1H-imidazol-4-yl)-7-phénylheptan-4-one

On introduit 5 mmol de 4-(1-triphénylméthyl-imidazol-4-yl) butannitrile dans une solution de bromure de 3-phénylpropylmagnésium dans 300 ml de diéthyléther et 100 ml de tétrahydrofuranne et on porte au reflux 6 h. On hydrolyse avec une solution de chlorure d'ammonium, on
 35 sépare la phase organique et on agite avec du

dichlorométhane. Les phases organiques réunies et concentrées sont portées à l'ébullition pendant 2 h dans une solution hydro-alcoolique (éthanol-eau) d'acide chlorhydrique 2N. On élimine l'éthanol sous vide, on filtre et on rend alcalin. Le composé du titre est agité dans le dichlorométhane et recristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{16}H_{20}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (381,4) F : 129° C rendement : 25 %.

10 Analyse élémentaire :

calculé :	C 63,0	H 6,61	N 7,34
trouvé :	C 62,6	H 6,53	N 7,86

Exemple 50

15 1-(1H-imidazol-4-yl)-7-phénylheptan-4-ol

On introduit 1 mmol du composé obtenu dans l'exemple 49 dans une suspension de 10 mmol d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 30 ml de diéthyléther et 10 ml de dioxane et on agite pendant la nuit. On hydrolyse avec une solution d'hydroxyde de sodium 2N et on lave le précipité avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et concentrées. Le composé du titre est recristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{16}H_{22}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$ (392,5) F : 87°C rendement : 40 %.

25 Analyse élémentaire :

calculé :	C 61,2	H 7,19	N 7,14
trouvé :	C 61,6	H 6,83	N 7,36

Exemple 51

30 N-cyano-N'-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N"-cyclohexylméthylguanidine

On agite 5 mmol de N-cyano-diphénylimidocarbonate avec 5 mmol de cyclohexylméthanamine dans 20 ml d'acétonitrile 2 h à la température ambiante. On ajoute ensuite 5 mmol de 3-(1H-imidazol-4-yl)propanamine et on porte 8 h au reflux.

La solution est concentrée sous vide jusqu'à siccité, reprise dans l'acide acétique à 5 % et lavée avec du diéthyléther. Après avoir été rendue alcaline, la solution est extraite plusieurs fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies et concentrées sont purifiées par chromatographie. On obtient le composé du titre, après concentration, sous forme de mousse sèche dans le diéthyléther.

5 $C_{15}H_{24}N_6 \cdot 0,25 H_2O$ (292,9) F : environ 103°C rendement : 45 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 61,5 H 8,43 N 28,7

trouvé : C 61,5 H 8,49 N 28,3

15 Exemple 52

N-éthoxycarbonyl-N'-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N''-cyclohexylméthylguanidine

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 51 avec le N-éthoxycarbonyl-diphénylimidocarbonate. Le composé du titre est cristallisé dans le diéthyléther.

20 $C_{17}H_{29}N_5O_2$ (335,5) F : 118-119°C rendement : 45 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 60,9 H 8,71 N 20,9

trouvé : C 60,7 H 8,82 N 20,5

25

Exemple 53

N-1,1-diméthyléthoxycarbonyl-N'-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N''-cyclohexylméthylguanidine

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 51 avec le N-1,1-diméthyléthoxycarbonyl-diphénylimidocarbonate. Le composé du titre est cristallisé dans le diéthyléther.

30 $C_{19}H_{33}N_5O_2$ (363,5) F : 137°C rendement : 55 %

35

Analyse élémentaire :

calculé : C 62,8 H 9,15 N 19,3

trouvé : C 62,8 H 9,51 N 19,2

5 Exemple 54

N-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N'-cyclohexylméthylguanidine

On porte au reflux pendant 30 mn 1,5 mol du composé obtenu dans l'exemple 52 dans 15 ml d'acide chlorhydrique 1N, puis on concentre jusqu'à siccité. La mousse sèche

10 restante est cristallisée dans le diéthyléther.

 $C_{14}H_{25}N_5 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ (354,3) F : 76°C rendement : 95 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 47,5 H 8,25 N 19,8

trouvé : C 47,7 H 8,26 N 19,5

15

Exemple 55

N-benzoyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide

On porte au reflux pendant 2 h 5 mmol du chlorhydrate de 3-(1H-imidazol-4-yl-)propanol dans 10 ml d'acétonitrile

20 avec 5 mmol de benzoylisocyanate. Après évaporation sous vide, le composé du titre est agité dans l'eau et filtré.

 $C_{14}H_{15}N_3O_3 \cdot 0,25H_2O$ (277,8) F : 150°C rendement : 80 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 60,5 H 5,62 N 15,1

25 trouvé : C 60,4 H 5,44 N 15,2

Exemple 56

N-cyclobutylméthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23

30 avec le cyclobutylméthylisocyanate. Le composé du titre est extrait de l'eau avec du dichlorométhane et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

 $C_{12}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (357,9) F : 94°C rendement : 80 %

35

Analyse élémentaire :

calculé : C 53,7 H 6,62 N 11,7

trouvé : C 53,9 H 67,2 N 11,8

5 Exemple 57

N-cyclopropylméthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le cyclopropylméthylisocyanate. Le composé du titre est extrait de l'eau par du dichlorométhane et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

10 $C_{11}H_{17}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (348,4) F : 93° C rendement : 50 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 51,7 H 6,36 N 12,1

15 trouvé : C 51,8 H 6,25 N 11,9

Exemple 58

(R)-(+)-N-1-phényléthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide

20 La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le (R)-(+)-1-phényléthylisocyanate. Le composé du titre est extrait de l'eau avec du dichlorométhane, purifié par chromatographie et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

25 $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (393,9) F : 105°C rendement : 50 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 57,9 H 6,01 N 10,7

trouvé : C 57,9 H 5,88 N 10,6

30

Exemple 59

(S)-(-)-1-phényléthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le (S)-(-)-1-phényléthylisocyanate. Le composé du

35

titre est extrait de l'eau avec du dichlorométhane, purifié par chromatographie et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (393,9) F : 105°C rendement :

5 50 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 57,9 H 6,01 N 10,7

trouvé : C 58,1 H 6,01 N 10,7

10 Exemple 60

N-cyclohexyl-3-(1H-imidazol-4-yl) propyloxy carbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le cyclohexylisocyanate et 5 mmol de triéthylamine en

laissant 4 h à la température ambiante. Le composé du titre est extrait de l'eau avec du dichlorométhane et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{13}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (371,9) F : 76°C rendement :
60 %

Analyse élémentaire :

20 calculé : C 54,9 H 6,91 N 11,3

trouvé : C 54,9 H 6,91 N 11,4

Exemple 61

N-phényl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide

25 La préparation est effectuée comme dans l'exemple 57 avec le phénylisocyanate. Le composé du titre est extrait de l'eau avec du dichlorométhane et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther;

$C_{13}H_{15}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (365,9) F : 115°C rendement :

30 70 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 55,8 H 5,37 N 11,5

trouvé : C 55,7 H 5,28 N 11,5

Exemple 62

N-(4-méthylphényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le 4-méthylphénylisocyanate. Le composé du titre est agité avec de l'eau, filtré et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{14}H_{17}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (379,9) F : 138-140°C rendement: 85 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 56,9 H 5,70 N 11,1
trouvé : C 57,2 H 5,67 N 11,1

Exemple 63

N-(4-trifluorométhylphényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le 4-trifluorométhylphénylisocyanate. Le composé du titre est agité avec de l'eau, filtré et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{14}H_{14}N_3O_2F_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (433,9) F : 129°C rendement : 85 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 49,8 H 4,30 N 9,69
trouvé : C 50,0 H 4,18 N 9,74

Exemple 64

N-(3-trifluorométhylphényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le 3-trifluorométhylphénylisocyanate. Le composé du titre est agité avec de l'eau, filtré et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{14}H_{14}N_3O_2F_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (433,9) F : 128°C rendement : 85 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 49,8 H 4,30 N 9,69

trouvé : C 49,8 H 4,17 N 9,53

5 Exemple 65

N-(2-trifluorométhylphényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)
propyloxy-carbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23
avec le 2-trifluorométhylphénylisocyanate. Le composé du
10 titre est agité avec de l'eau, filtré et cristallisé sous
forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{14}H_{14}N_3O_2F_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (433,90) F : 83°C rendement :
85 %.

Analyse élémentaire :

15 calculé : C 49,8 H 4,30 N 9,69

trouvé : C 50,2 H 4,29 N 9,55

Exemple 66

N-(2-phényléthyl)-2-(1H-imidazol-4-yl) éthoxycarbamide

20 La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23
avec le phényléthylisocyanate et le 2-(1H-imidazol-4-
yl)éthanol. Le composé du titre est extrait de l'eau avec
du dichlorométhane, purifié par chromatographie et
cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans
25 éthanol/diéthyléther.

$C_{14}H_{17}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (379,9) F : 145°C rendement :
65 %

Analyse élémentaire :

30 calculé : C 56,9 H 5,70 N 11,1

trouvé : C 56,9 H 5,63 N 10,9

Exemple 67

N-(4-nitrobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy-carbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23
35 avec le 4-nitrobenzylisocyanate. Le composé du titre est

extrait de l'eau avec du dichlorométhane, purifié par chromatographie et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

5 $C_{14}H_{16}N_4O_4 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (424,9) F : 128-129°C rendement : 30 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 50,9 H 4,86 N 13,2

trouvé : C 50,9 H 4,76 N 13,2

10 Exemple 68

N-(4-aminobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide

2 mmol du composé obtenu dans l'exemple 65 sont hydrogénés dans 10 ml de méthanol avec 40 mg de palladium sur charbon (10 %) avec de l'hydrogène. Après absorption de
15 la quantité d'hydrogène calculée, la solution est filtrée, concentrée et purifiée par chromatographie. Le composé du titre obtenu est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

20 $C_{14}H_{18}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (394,9) F : 118°C rendement : 60 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 54,8 H 5,74 N 14,2

trouvé : C 54,8 H 5,68 N 14,1

25 Exemple 69

N-(3-nitrophényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le 2-nitrophénylisocyanate. Le composé du titre est extrait de l'eau avec du dichlorométhane, purifié par
30 chromatographie et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther

$C_{13}H_{14}N_4O_4 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (410,9) F : 162°C rendement : 55 %

Analyse élémentaire : calculé : C 49,7 H 4,54 N 13,6

35 trouvé : C 49,5 H 4,37 N 13,4

Exemple 70

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl]-N-méthyl-4-cyclohexylbutanamide

La préparation est effectuée, comme dans l'exemple 7, avec la 2-(1H-imidazol-4-yl)-N-méthyl-éthanamine comme composant amine. Le composé du titre est extrait de l'eau avec du diéthyléther et recristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{16}H_{27}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (402,5) F : 93°C rendement : 40 %

10 Analyse élémentaire :

calculé :	C 59,68	H 8,01	N 10,44
trouvé :	C 59,57	H 7,88	N 10,50

Exemple 71

15 ester 3-cyclohexylpropylique de l'acide 3-(1H-imidazol-4-yl)propanoïque

5 mmol de l'ester méthylique de l'acide 3-(1H-imidazol-4-yl) propanoïque sont portés au reflux 1 h dans 20 ml de 3-cyclohexylpropanol en introduisant du HCl gaz. La solution est reprise dans l'acétate d'éthyle, lavée avec une solution aqueuse de carbonate de potassium et concentrée. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans acétonitrile/diéthyléther.

20 $C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (389,4) F : 126°C rendement : 80 %

Analyse élémentaire :

calculé :	C 58,6	H 7,51	N 7,19
trouvé :	C 58,6	H 7,34	N 7,46

30 Exemple 72

N-(2-nitrophényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le 2-nitrophénylisocyanate. Le composé du titre est séparé par filtration et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

35

$C_{13}H_{14}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$ (331,2) F : 160°C rendement : 90 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 47,1 H 4,72 N 16,9

trouvé : C 47,0 H 4,73 N 16,7

5

Exemple 73

N-(4-fluorophényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le 4-fluorophénylisocyanate. Le composé du titre est
10 extrait de l'eau avec du dichlorométhane, purifié par chromatographie et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{13}H_{14}N_3O_2F \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (383,8) F : 137°C rendement : 70%

15 Analyse élémentaire :

calculé : C 53,2 H 4,86 N 11,0

trouvé : C 53,5 H 4,76 N 11,0

Exemple 74

20 N-2-(phényléthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le 2-phényléthylisocyanate. Le composé du titre est
extrait de l'eau avec du dichlorométhane, purifié par
chromatographie et cristallisé sous forme
25 d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (393,9) F : 107-109 °C
rendement: 65 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 57,9 H 6,11 N 10,7

30 trouvé : C 57,8 H 6,01 N 10,7

Exemple 75

N-(4-fluorobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23
35 avec le 4-fluorobenzylisocyanate. Le composé du titre est

extrait de l'eau avec du dichlorométhane, purifié par chromatographie et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{14}H_{15}N_3O_2F \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (397,9) F : 137-138 °C rendement:

5 60 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 54,3 H 5,19 N 10,6

trouvé : C 54,3 H 5,19 N 10,5

10 Exemple 76

N-(4-bromophényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le 4-chlorophénylisocyanate. Le composé du titre est extrait de l'eau avec du dichlorométhane, purifié par

15 chromatographie et cristallisé sous forme

d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{13}H_{14}N_3O_2Cl \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (400,3) F : 132 °C rendement : 50 %

Analyse élémentaire :

20 calculé : C 51,0 H 4,66 N 10,5

trouvé : C 51,0 H 4,51 N 10,4

Exemple 77

N-(4-chlorobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide

25 La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le 4-chlorobenzylisocyanate. Le composé du titre est extrait de l'eau avec du dichlorométhane, purifié par chromatographie et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

30 $C_{14}H_{16}N_3O_2Cl \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (414,3) F : 133-134 °C rendement : 60 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 52,2 H 4,99 N 10,1

trouvé : C 52,4 H 4,90 N 10,1

35

Exemple 78

N-(3-iodophényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le 3-iodophénylisocyanate. Le composé du titre est
5 extrait de l'eau avec du dichlorométhane, purifié par chromatographie et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{13}H_{14}N_3O_2I \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (491,8) F : 132 °C rendement : 60 %

10 Analyse élémentaire :

calculé : C 41,5 H 3,79 N 8,54

trouvé : C 41,9 H 3,88 N 8,67

Exemple 79

15 N-(2-iodophényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le 2-iodophénylisocyanate. Le composé du titre est
extrait de l'eau avec du dichlorométhane, purifié par chromatographie et cristallisé sous forme
20 d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{13}H_{14}N_3O_2I \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (491,8) F : 114 °C rendement : 50 %

analyse élémentaire :

calculé : C 41,5 H 3,79 N 8,54

25 trouvé : C 41,3 H 3,62 N 8,43

Exemple 80

N-(4-iodophényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le 4-iodophénylisocyanate. Le composé du titre est
30 extrait de l'eau avec du dichlorométhane, purifié par chromatographie et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{13}H_{14}N_3O_2I \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (491,8) F : 139 °C rendement :
35 55 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 41,5 H 3,79 N 8,54

trouvé : C 41,7 H 3,75 N 8,44

5 Exemple 81

N-3-(phénylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le 3-phénylpropylisocyanate. Le composé du titre est extrait de l'eau avec du dichlorométhane, purifié par

10 chromatographie et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther

$C_{16}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (407,9) F : 90 °C rendement : 60 %

Analyse élémentaire :

15 calculé : C 58,9 H 6,30 N 10,3

trouvé : C 59,1 H 6,38 N 10,5

Exemple 82

N-(4-trifluorométhylbenzyl)-3-(1H-imidazol-4-

20 yl)propyloxycarbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le 4-trifluorobenzylisocyanate. Le composé du titre est agité avec de l'eau, séparé par filtration et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans

25 éthanol/diéthyléther

$C_{15}H_{16}N_3O_2F_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (447,9) F : 97°C rendement : 40 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 51,0 H 4,61 N 9,38

30 trouvé : C 51,1 H 4,45 N 9,04.

Exemple 83

N-benzyl-N-méthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le chlorure de N-benzyl-N-méthylcarbamoyl. Le composé

35

du titre est agité avec de l'eau, séparé par filtration et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (393,9) F : 70°C rendement :

5 15 %

Analyse élémentaire :

calculé : C 57,9 H 6,01 N 10,7

trouvé : C 58,2 H 6,07 N 10,6

10 Exemple 84

N-benzyl-N-isopropyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 23 avec le chlorure de N-benzyl-N-isoproylcarbamoyle. Le composé du titre est agité avec l'eau, séparé par

15 filtration et cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{17}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (426,5) F : 74-76 °C rendement : 30 %

Analyse élémentaire :

20 calculé : C 59,1 H 6,62 N 9,85

trouvé : C 59,4 H 6,54 N 9,56

Exemple 85

3-(4-chlorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther

25 La préparation est effectuée comme dans l'exemple 35 avec du chlorure de 3-(4-chlorophényl)propane. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{15}H_{19}N_2OCl \cdot C_4H_4O_4$ (394,9) F : 130°C rendement : 50 %

30 Analyse élémentaire :

calculé : C 57,8 H 5,87 N 7,09

trouvé : C 58,2 H 6,02 N 7,30

Exemple 86

(4-chlorophényl)méthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 36 avec le chlorure de (4-chlorophényl)méthane. Le composé du
5 titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{13}H_{15}N_2OCl.C_4H_4O_4$ (366,8) F : 109°C rendement : 50 %

Analyse élémentaire :

	calculé :	C 55,7	H 5,22	N 7,64
10	trouvé :	C 55,6	H 5,44	N 7,73

Exemple 87

cyclohexylmethyl-(1H-imidazol-4-yl)méthyléther

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 36
15 avec le chlorure de cyclohexylméthane et (1-triphénylméthyl-imidazol-4-yl)méthanolate de sodium. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

$C_{11}H_{18}N_2O.C_4H_4O_4.0,25H_2O$ (314,5) F : 102°C rendement 50%

20 Analyse élémentaire :

	calculé :	C 56,4	H 8,77	N 7,26
	trouvé :	C 56,3	H 8,96	N 7,19

Exemple 88

25 3-(4-fluorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 36 avec le chlorure de 3-(4-fluorophényl)propane. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate dans éthanol/diéthyléther.

30 $C_{15}H_{19}N_2OF.C_4H_4O_4.0,25H_2O$ (382,9) F: 118°C rendement 45%

Analyse élémentaire :

	calculé :	C 59,6	H 6,19	N 7,32
	trouvé :	C 59,3	H 6,04	N 7,24

Exemple 89

p-nitrophényl-3-(1H-imidazol-4-yl)-2-trans-propénoate

On ajoute 2 ml (27,5 mmol) de chlorure de thionyle fraîchement distillé à un mélange finement broyé de 1,51 g (10,8 mmol) de p-nitrophénol et de 1,5 g (10,8 mmol) d'acide trans-urocanique dans un ballon muni d'un tube sécheur contenant CaCl_2 . Le mélange est progressivement porté à 140°C. Après 4 h, le mélange est lentement refroidi à la température ambiante. On extrait une poudre brune avec $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (150 ml, 2 : 1) en chauffant. On sépare par filtration le matériau non dissous et on traite le filtrat avec du charbon actif. On concentre sous vide, on ajoute du diéthyléther de façon à induire la précipitation d'un solide (1,96 g ; rendement global brut : 61 %). Celui-ci est recristallisé dans MeOH et le produit est lavé avec du diéthyléther pour éliminer toute trace de p-nitrophénol, ce qui donne un solide blanc cristallin, F 220-222°C.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$

Analyse élémentaire :

calculé :	C 48,7	H 3,41	N 14,2	Cl 12,0
trouvé :	C 48,4	H 3,48	N 14,2	Cl 11,9

Exemple 90

2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)aminopyrimidine

Une solution de 2,9 g (27 mmol) de 2-chloropyrimidine et de 3 g (27 mmol) d'histamine dans 30 ml de 2-propanol est portée au reflux pendant 36 h. On distille le solvant sous pression réduite et on chromatographie le résidu huileux sur un gel de silice que l'on élue avec du chloroforme et du méthanol (1 : 1). On réunit les fractions pures et on évapore jusqu'à l'obtention d'un résidu huileux qui, traité avec deux équivalents d'acide oxalique dans l'éthanol absolu, fournit le produit sous la forme d'un sel d'oxalate (monohydrate). F : 200 - 202°C

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5, \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4, \text{H}_2\text{O}$

Analyse élémentaire :

calculé : C 44,4 H 5,08 N 23,6
trouvé : C 44,8 H 4,90 N 23,5

5 Exemple 91

2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-aminobenzothiazol

On mélange 1,65 g (9,7 mmol) de 2-chlorobenzothiazol et 1,08 g (9,7 mmol) d'histamine base dans 20 ml de 2-propanol, on porte le mélange au reflux pendant 48 h et on évapore à siccité. Le résidu solide est agité dans de l'eau pendant 1 h et le produit pur est recueilli par filtration ; F 185-187°C (rendement 70 %). Le sel de maléate est préparé dans de l'éthanol absolu en ajoutant de l'éther. Après recristallisation dans de l'éthanol absolu, le sel de maléate fond à 137-138°C.

 $C_{12}H_{12}N_4S, C_4H_4O_4$.

Analyse élémentaire :

calculé : C 53,3 H 4,47 N 15,5
trouvé : C 53,1 H 4,64 N 15,2

20

Exemple 92

2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl) aminopyridine

Une solution de 2,40 g (21 mmol) d'histamine base et de 3,41 g (21 mmol) de 2-bromopyridine dans 5 ml de 4-picoline est portée au reflux pendant 26 h. Le mélange est évaporé sous pression réduite et le résidu huileux est chromatographié sur une colonne de gel de silice, élué avec un mélange de chloroforme et de méthanol (1 % - 20 %). Une solution éthanolique du produit résultant est traitée par l'acide maléique, puis l'éther, pour donner le dimaléate. Celui-ci est recristallisé dans de l'éthanol absolu.

 $C_{10}H_{12}N_4, 2,2 C_4H_4O_4$ F : 137 - 138°C.

Analyse élémentaire :

calculé : C 49,3 H 4,59 N 12,6
trouvé : C 49,2 H 4,76 N 12,8

35

Exemple 93

2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)amino-3-nitropyridine

1,14 g (10,2 mmol) d'histamine base et 1,62 g (10,2 mmol) de 2-chloro-3-nitropyridine sont portés au reflux dans 5ml de 2-propanol pendant 3 h. L'évaporation du solvant sous pression réduite et une purification du résidu solide par chromatographie sur une colonne de gel de silice, élué avec du chloroforme contenant des quantités croissantes de méthanol (5, 10 et 20 %), fournissent le composé du titre.

F : 178 - 180°C (rendement 65 % ; éthanol : eau).

$C_{10}H_{11}N_5O_2$.

Analyse élémentaire :

	calculé : C 51,5	H 4,75	N 30,0
15	trouvé : C 51,6	H 4,69	N 30,0

Exemple 94

2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-amino-5-nitropyridine

2,22 g (14 mmol) de 2-chloro-5-nitropyridine et un équivalent équimolaire d'histamine base (1,56 g) dans 10 ml de 2-propanol sont portés au reflux pendant 48 h. On concentre le mélange réactionnel à siccité, on reprend le résidu solide dans de l'eau, on chauffe à ébullition, on refroidit et on filtre. On concentre le filtrat à siccité et on le soumet à une chromatographie sur une colonne de gel de silice que l'on élue avec un mélange de chloroforme et de méthanol (5, 10 et 20 %). Les fractions pures réunies sont évaporées à siccité et le résidu solide est cristallisé dans de l'éthanol absolu pour fournir le produit. F : 162 - 163°C.

$C_{10}H_{11}N_5O_2$:

Analyse élémentaire :

	calculé : C 51,5	H 4,75	N 30,0
35	trouvé : C 51,6	H 4,70	N 29,8

Exemple 95

2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-aminothiazol

1,1 g (10 mmol) d'histamine base et 1,6 g (10 mmol) de 2-bromothiazol sont portés au reflux dans 15 ml de 2-propanol pendant 96 h. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'un résidu huileux que l'on chromatographie sur une colonne de gel de silice avec un mélange de chloroforme et de méthanol (1,5 et 20 %) comme éluant pour fournir une huile. Celle-ci est reprise dans de l'éthanol absolu et est traitée par l'acide oxalique (2 équivalents molaires). Une addition d'éther donne le composé du titre sous la forme de dioxalate qui, après avoir été cristallisé dans du 2-propanol, fond à 198-199°C.

15 $C_8H_{10}N_4S$, $C_4H_4O_8$

Analyse élémentaire :

calculé : C 38,5 H 3,76 N 15,0

trouvé : C 38,3 H 3,50 N 14,7

20 Exemple 96

2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)aminopyrazine

1g (8,9 mmol) d'histamine et 1,03 g (8,9 mmol) de 2-chloropyrazine sont portés au reflux dans 20 ml de 2-propanol pendant 72 h, évaporés et le résidu solide brut est chromatographié sur un gel de silice en utilisant des mélanges de chloroforme : méthanol (1 %, 5 %, 10 % et 20 % respectivement). Le produit est transformé en dioxalate dans l'éthanol absolu et une addition d'éther donne le composé du titre qui est recristallisé dans un mélange de 2-propanol : diéthyléther sous la forme d'un solide blanc. F : 200 - 202°C.

Exemple 97

2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)amino-3,6-diméthylpyrazine

1 g (8,9 mmol) d'histamine et 1,28 g (8,9 mmol) de 2-chloro-3,6-diméthylpyrazine dans 10 ml de 2-propanol sont portés au reflux pendant 3 jours, évaporés et le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en utilisant des mélanges de chloroforme et de méthanol (1, 10 et 20 % respectivement) pour donner le composé du titre sous la forme d'une huile. Celle-ci est transformée en un sel de dioxalate monohydraté qui est cristallisé dans un mélange d'isopropanol : éther (1 : 1). F : 164-165°C.

$C_{11}H_{15}N_5$, $C_4H_4O_8$, H_2O

Analyse élémentaire :

	calculé :	C 43,4	H 5,09	N 16,9
15	trouvé :	C 43,5	H 4,97	N 16,4

Exemple 98

1-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)amino-4-nitrobenzène

1,45 g (13,1 mmol) d'histamine et 2,06 g (13,1 mmol) de 1-chloro-4-nitrobenzène sont portés au reflux dans 20 ml de 2-propanol pendant 3 jours. Le mélange réactionnel refroidi est filtré, évaporé et chromatographié sur une première colonne de gel de silice en utilisant un mélange de chloroforme : méthanol (99 : 1), puis sur une seconde colonne en utilisant un mélange de chloroforme : méthanol (9 : 1). Les fractions pures ont été évaporées et le solide résultant a été traité par l'acide oxalique dans l'éthanol. Une addition d'éther a fourni le composé du titre sous la forme d'un sel d'oxalate, F : 185 - 186°C.

30 $C_{11}H_{12}N_4O_2$, 1,25 $C_2H_2O_4$

Analyse élémentaire :

	calculé :	C 47,0	H 4,23	N 16,2
	trouvé :	C 46,4	N 4,02	N 16,4

Exemple 99

2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthylamino)-5-trifluorométhylpyridine

Une solution de 1 g (8,9 mmol) de l'histamine base et
5 de 1,63 g (8,9 mmol) de 2-chloro-5-trifluorométhylpyridine
dans 5 ml de 2-propanol a été portée au reflux pendant 3 h
en agitant. Le mélange réactionnel refroidi a été évaporé à
sec sous pression réduite, et le résidu solide a été
chromatographié sur une colonne de gel de silice en
10 utilisant un mélange de chloroforme et de méthanol (10 : 1)
comme éluant. Le traitement d'une solution éthanolique du
produit par une solution d'acide oxalique fournit le
dioxalate hémihydrate que l'on cristallise dans un mélange
2-propanol : diéthyléther (10 : 1), F 174-175°C.

15 $C_{11}H_{11}F_2N_4$, $C_4H_4O_8,0,5 H_2O$

Analyse élémentaire :

calculé : C 40,5 H 3,62 N 12,6

trouvé : C 40,3 H 3,59 N 12,4

20 Exemple 100

4-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)amino-2-chloropyridine

38 mg (0,34 mmol) d'histamine et 55 mg (0,31 mmol) de
2-chloro-4-nitropyridine-N-oxyde dans 15 ml de 2-propanol
sont agités avec du bicarbonate de potassium à 21°C pendant
25 3 jours. Le mélange est ensuite filtré et évaporé. Le
résidu solide résultant est chromatographié sur une colonne
de gel de silice en utilisant un mélange chloroforme :
méthanol (10 : 1). Les fractions pures sont évaporées sous
pression réduite pour donner le composé du titre qui, après
30 cristallisation dans un mélange 2-propanol : éther (1 : 1),
fond à 164-165°C.

$C_{10}H_{11}ClN_4$, $0,2 H_2O$

Analyse élémentaire :

calculé : C 53,1 H 5,07 N 24,8 Cl 15,7

35 trouvé : C 53,3 H 4,84 N 24,7 Cl 16,1

Exemple 101

2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl) amino-5-carbométhoxypyridine.

- 0,5 g (4,5 mmol) d'histamine et 0,77 g (4,5 mmol) de 6-chloro-3-carbométhoxypyridine sont agités avec du bicarbonate de potassium dans 20 ml de tétrahydrofurane à 21°C pendant 24 h, puis chauffés sous reflux pendant 24 h. Le mélange est évaporé et le résidu solide blanc est chromatographié sur un gel de silice en utilisant un mélange chloroforme-méthanol (4 : 1) comme éluant. Les fractions contenant le produit pur sont réunies, évaporées et le résidu huileux résultant est traité avec une solution méthanolique d'acide oxalique. Une addition d'éther fournit le composé du titre sous la forme du sel d'oxalate, F : 209 - 210°C.

- 15 $C_{12}H_{14}N_4O_2$, 1,7 $C_2H_2O_4$

Analyse élémentaire :

calculé : C 46,3 H 4,39 N 14,0

trouvé : C 46,4 H 4,65 N 14,0

20 Exemple 102

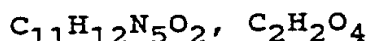
2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)amino-4-nitropyridine-N-oxyde

- 42 mg (0,38 mmol) d'histamine et 60 mg (34 mmol) de 2-chloro-5-nitropyridine-N-oxyde sont agités avec du bicarbonate de potassium dans du 2-propanol à 21°C pendant 3 jours, puis évaporés. Le résidu solide résultant est chromatographié sur une colonne de gel de silice en utilisant un mélange chloroforme : méthanol (10 : 1) comme éluant. Les fractions contenant le composé du titre et les traces de quelques impuretés sont soumises à une chromatographie liquide préparative à haute performance pour fournir le produit sous la forme d'un sel de trifluoroacétate, F : 193-194°C.

Exemple 103

- 35 2-(3-[1H-imidazol-4-yl]propyl)amino-5-nitropyridine.

Une solution de 0,158 g (0,97 mmol) de 3-[1H-imidazol-4-yl]propylamine et de 0,154 g (0,97 mmol) de 2-chloro-5-nitropyridine dans 10 ml de 2-propanol est portée au reflux pendant 21 h en agitant et évaporée sous pression
5 réduite. Le résidu résultant est chromatographié sur une colonne de gel de silice en utilisant un mélange chloroforme : méthanol (1 : 1) pour donner le composé du titre sous la forme d'une huile jaune. Celle-ci est traitée par l'acide oxalique dans de l'éthanol absolu chauffé pour
10 fournir le sel d'oxalate qui, après cristallisation dans le 2-propanol, fond à 181-182°C.



Analyse élémentaire :

	calculé :	C 46,3	H 4,48	N 20,8
15	trouvé :	C 46,1	H 4,17	N 20,2

Exemple 104

2-([2-[1H-imidazol-4-yl]méthylthio]éthylamino}) 5-nitropyridine

20 3g (22 mmol) de chlorhydrate de 4-hydroxyméthyl-1H-imidazol et un équivalent molaire de 2-aminoéthylthiol (2,2 g) dans 45 ml de HBr aqueux (48 %) sont portés au reflux pendant 18 h. La solution rouge foncé est ensuite évaporée à siccité et le résidu solide de dibromhydrate de 4-[(2-
25 aminoéthyl)méthylthio]-1H-imidazol est lavé avec 30 ml d'un mélange éthanol absolu-éther (1 : 1) (rendement = 95 %),
F : 178 - 179°C.

Une solution de 5 g (15 mmol) de dibromhydrate de 4-[(2-aminoéthyl) méthylthio]-1H-imidazol dans 5 ml d'eau est
30 rendue basique à pH 11 avec 4,3 g (31 mmol) de K_2CO_3 dans 15 ml d'eau. Une extraction par le 2-propanol fournit l'amine base que l'on débarrasse du matériau minéral par un lavage ultérieur avec du 2-propanol. 2 g (12,7 mmol) de l'amine et 2 g (12,7 mmol) de la 2-chloro-5-nitropyridine
35 dans 20 ml de 2-propanol sont portés au reflux pendant

18 h. En laissant reposer, un solide orange se dépose, on recueille celui-ci et on chromatographie sur une colonne de gel de silice que l'on élue avec un mélange de chloroforme et de méthanol (1,5, 10 et 20 %). Les fractions réunies sont concentrées sous pression réduite à siccité et le solide résultant est purifié par chromatographie liquide préparative à haute performance à phases inversées. Le produit est cristallisé dans l'éthanol absolu pour donner des cristaux jaune pâle, F : 145-147°C.

10 $C_{11}H_{13}N_5O_2S$

Analyse élémentaire :

calculé : C 47,3 H 4,69 N 25,1

trouvé : C 46,8 H 4,51 N 24,6

15 Exemple 105

2-[2-(1H-imidazol-4-yl)-éthyl]amino-5-aminopyridine

1,54 g (6,6 mmol) de 2-[2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl]amino-5-nitropyridine dans 100 ml d'EtOH absolu contenant quelques gouttes d'acide acétique et 0,75 g de palladium sur charbon à 10 % sont agités sous hydrogène (1,5 bar) à 20°C, pendant 4 h. Le catalyseur est éliminé et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le sel d'oxalate est préparé par traitement d'une solution éthanolique du produit obtenu (composé du titre) avec une solution d'acide oxalique dans EtOH suivi de l'addition de diéthyléther. Le produit est recristallisé dans EtOH et fond à 178-179°C (rendement 95 %).

$C_{10}H_{13}N_5, 2 C_2H_2O_4, H_2O$

30 Analyse élémentaire

calculé : C 41,9 H 4,77 N 27,5

trouvé : C 41,6 H 4,57 N 27,8

Exemple 106

2-[1H-imidazol-4-yl]méthylthio-5-nitropyridine

Un mélange de 0,6 g (3,9 mmol) de 4-chlorométhylimidazol et d'un équivalent équimolaire de thiourée (0,3 g) dans 10 ml d'éthanol est porté au reflux pendant 30 mn. On ajoute à ce mélange 5 ml d'éthanol, 20 ml d'eau et 1,2 équivalent molaire de 2-chloro-5-nitropyridine (0,74 g) dans 5 ml d'éthanol chaud. On refroidit la solution claire à 0-10°C dans un bain de glace et on ajoute goutte à goutte une solution de 0,49 g d'hydroxyde de sodium dans 10 ml d'eau sous azote à 0-10°C, puis on agite pendant encore 3 h à 21°C. Le précipité est recueilli, lavé avec de l'eau et chromatographié sur un gel de silice avec un mélange de chloroforme et de méthanol (1-20 %) pour donner le composé du titre, F : 155-156°C.

$C_9H_8N_4O_2S$ contenant 2 % de matériau minéral

Analyse élémentaire

calculé : C 44,8 H 3,34 N 23,2

trouvé : C 45,1 H 3,33 N 23,3.

20

Exemple 107

2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthylthio)-5-nitropyridine

On ajoute à une solution de 0,2 g (1,1 mmol) de dibromhydrate de 5-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl) isothiourée dans 2 ml d'eau, une solution chaude de 0,2 g (1,3 mmol) de 2-chloro-5-nitropyridine dans 5 ml d'éthanol. La suspension résultante est agitée sous azote. Le mélange réactionnel est refroidi à 0-5°C et une solution de 4 équivalents molaires d'hydroxyde de sodium (0,16 g) dans 2 ml d'eau est ajoutée goutte à goutte sous N_2 . Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à la même température et pendant 3 h à 21°C. Le mélange réactionnel est évaporé à siccité et le résidu est soumis à une chromatographie sur colonne (gel de silice) éluée avec un mélange gradient de chloroforme et de méthanol (1-10 %) pour fournir le composé du titre qui est

ensuite cristallisé dans du 2-propanol, F : 147-148°C.

$C_{10}H_{10}N_4O_2S$, 0,25 H_2O

Analyse élémentaire :

	calculé :	C 47,1	H 4,15	N 22,0	S 12,6
5	trouvé :	C 47,4	H 3,86	N 21,5	S 12,0

Exemple 108

2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)thiopyridine

0,5 g (4,4 mmol) de 4-(2-hydroxyéthyl)-1H-imidazol et
10 0,49 g (44,4 mmol) de 2-mercaptopyridine sont portés au reflux dans 5 ml de HBr aqueux à 47 % pendant 24 h. Le solvant est éliminé par voie azéotropique avec de l'isopropanol sous pression réduite pour fournir le composé du titre sous la forme d'un sel de dibromhydrate
15 monohydrate qui, après cristallisation dans l'isopropanol, fond à 189-190°C.

$C_{10}H_{11}N_3S$, 2HBr, H_2O

Analyse élémentaire :

	calculé :	C 31,2	H 3,92	N 10,9	S 8,3
20	trouvé :	C 31,6	H 3,87	N 11,0	S 8,6

Exemple 109

2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)thio-1H-imidazol

183 mg (1,1 mmol) de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)-
25 1H-imidazol, 110 mg (1 mmol) de 2-mercapto-1H-imidazol et 200 mg (3,26 mmol) d'hydroxyde de potassium solide sont portés au reflux dans 10 ml de 2-propanol pendant 4 h. Le mélange est ensuite évaporé et le résidu semi-solide est chromatographié sur un gel de silice en utilisant un
30 mélange chloroforme : méthanol (5 : 1). Le produit résultant est traité par l'acide oxalique dans l'éthanol pour fournir le composé du titre sous la forme d'un sel d'oxalate, F : 224 - 226°C

$C_8H_{10}N_4S$, 1,61 $C_2H_2O_4$

35

Analyse élémentaire :

calculé : C 39,7 H 3,92 N 16,5 S 9,45
trouvé : C 39,5 H 3,83 N 16,5 S 9,5

5 Exemple 110

4-[2-(4-nitrophénoxy)éthyl]-1H-imidazol

- 2,09 mg (1,5 mmol) de 4-nitrophénol, 251 mg (1,4 mmol) de chlorhydrate de 4-[2-chloroéthyl]-1H-imidazol, 475 mg (3 mmol) de carbonate de potassium et du iodure de sodium (catalyseur) sont agités à 80°C pendant 5 jours dans 5 ml de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est refroidi et 100 ml de diéthyléther sont ajoutés. Le précipité est séparé par filtration. Le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner un résidu que l'on soumet à une
- 15 chromatographie sur colonne (en utilisant comme premier éluant du chloroforme et comme second éluant un mélange chloroforme : méthanol 9 :10) pour donner le composé du titre qui, après cristallisation dans le méthanol, fond à : 197-200°C.

20 $C_{11}H_{11}N_3O_3$

Analyse élémentaire

calculé : C 56,7 H 4,75 N 18,0
trouvé : C 56,9 H 4,70 N 17,9

25 Exemple 111

4-[2-(4-carbométhoxyphénoxy)éthyl]-1H-imidazol

- 228 mg (1,5 mmol) de 4-hydroxybenzoate de méthyle, 251 mg (1,5 mmol) de chlorhydrate de 4-[2-chloroéthyl]-1H-imidazol, 500 mg (3,6 mmol) de carbonate de potassium et du
- 30 iodure de sodium (catalyseur) sont agités à 80°C pendant 3 jours dans 5 ml de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est refroidi et filtré, et le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner un résidu huileux que l'on soumet à une chromatographie sur colonne (en
- 35 utilisant comme premier éluant du chloroforme et comme

second éluant un mélange chloroforme : méthanol 95 : 5). Le produit est purifié par chromatographie liquide préparative à haute performance et cristallisé dans l'eau ; F : 116 - 118°C.

5 $C_{13}H_{14}N_2O_3$, CF_3CO_2H , 0,3 H_2O

Analyse élémentaire

calculé : C 49,3 H 4,30 N 7,7

trouvé : C 49,3 H 3,92 N 7,6

10 Exemple 112

4-[2-(4-cyanophénoxy)éthyl]-1H-imidazol

360 mg (3 mmol) de 4-cyanophénol, 251 mg (1,5 mmol) de chlorhydrate de 4-[2-chloroéthyl]imidazol, 500 mg (3,6 mmol) de carbonate de potassium et du iodure de sodium

15 (catalyseur) sont agités à 80°C pendant 5 jours dans 5 ml de diméthylformamide. Le mélange est refroidi et filtré. Le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner un résidu huileux. Le 4-cyanophénol qui n'a pas réagi, est précipité avec un mélange méthanol : diéthyléther (1 : 10).

20 Après filtration, le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner le composé du titre que l'on cristallise dans un mélange méthanol : eau (10 : 3), F : 181-183°C

$C_{12}H_{11}N_3O$

25 Analyse élémentaire

calculé : C 67,6 H 5,20 N 19,7

trouvé : C 67,2 H 5,18 N 19,7

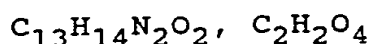
Exemple 113

30 4-[2-(4-acétylphénoxy)éthyl]-1H-imidazol

816 mg (6 mmol) de 5-hydroxyacétophénone, 251 mg (1,5 mmol) de chlorhydrate de 4-[2-chloroéthyl]-1H-imidazol, 500 mg (3,6 mmol) de carbonate de potassium et du iodure de sodium (catalyseur) sont agités à 80°C pendant 5 jours dans

35 5 ml de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est

refroidi, filtré et le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner un résidu huileux, duquel on extrait la 4-hydroxyacétophénone par l'éther à pH = 1. Une extraction ultérieure par l'acétate d'éthyle à pH = 9 donne le composé du titre. Celui-ci a été traité par l'acide oxalique dans du 2-propanol pour donner l'oxalate du composé du titre que l'on cristallise dans un mélange méthanol : éther (10 : 1), F 178 - 182°C.



10 Analyse élémentaire

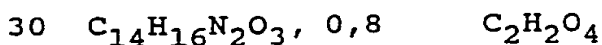
calculé : C 56,2 H 5,04 N 8,8

trouvé : C 56,4 H 5,06 N 8,9

Exemple 114

15 4-[2-(4-éthoxycarbonylphénoxy)éthyl]-1H-imidazol

1,49 g (9 mmol) de 4-hydroxybenzoate d'éthyle, 251 mg (1,5 mmol) de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyle)-1H-imidazol, 500 g (3,6 mmol) de carbonate de potassium et du iodure de sodium (catalyseur) sont agités à 80°C pendant 4 jours dans 5 ml de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est refroidi, puis filtré. Le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner un résidu huileux. L'excès de 4-hydroxybenzoate d'éthyle est extrait avec de l'éther à pH=1. La solution aqueuse est évaporée sous pression réduite pour donner le composé du titre. Celui-ci est purifié par chromatographie préparative à haute performance et transformé en oxalate qui, après cristallisation dans un mélange isopropanol : éther, fond à 160-164°C.



Analyse élémentaire :

calculé : C 56,4 H 5,34 N 8,4

trouvé : C 56,4 H 5,29 N 8,3

Exemple 115

4-[2-(3-nitrophénoxy)éthyl]-1H-imidazol

A une solution de 1,67 g (12 mmol) de 3-nitrophénol dans 10 ml de diméthylformamide, on ajoute lentement 240 mg (60 % dans l'huile, 6 mmol) d'hydrure de sodium et on agite le mélange à la température ambiante pendant 1 heure. On ajoute 200 mg (1,2 mmol) de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazol et du iodure de tétrabutylammonium (catalyseur) et on agite à 80°C pendant 3 jours. On refroidit le mélange réactionnel et on ajoute 150 ml de diéthyléther. Le précipité est séparé par filtration et le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie préparative à haute performance. Le composé du titre est transformé en oxalate et cristallisé dans l'éthanol, F : 174-178°C.

$C_{11}H_{11}N_3O_3$, 0,75 $C_2H_2O_4$

Analyse élémentaire :

calculé :	C 49,9	H 4,19	N 14,0
trouvé :	C 50,1	H 4,06	N 13,8

20

Exemple 116

4-[2-(4-méthoxyphénoxy)éthyl]-1H-imidazol

A une solution de 1,48 g (12 mmol) de 4-méthoxyphénol dans 7 ml de diméthylformamide, on ajoute lentement 240 mg (60 % dans l'huile, 6 mmol) d'hydrure de sodium et on agite le mélange à la température ambiante pendant 1 heure. On ajoute 200 mg (1,2 mmol) de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazol et du iodure de tétrabutylammonium (catalyseur) et on agite à 80°C pendant 2 jours. Le mélange réactionnel est refroidi, et 150 ml de diéthyléther sont ajoutés. Le précipité est séparé par filtration et le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie préparative à haute performance. Le composé du titre est transformé en oxalate et recristallisé dans l'éthanol, F : 178-181°C.

35

Analyse élémentaire :

calculé : C 55,8 H 5,37 N 9,5

trouvé : C 55,9 H 5,40 N 9,6

5 Exemple 117

4-[2-(4-propylphénoxy)éthyl]-1H-imidazol

A une solution de 1,63 g (12 mmol) de 4-propylphénol dans 10 ml de diméthylformamide, on ajoute lentement 240 mg (60 % dans l'huile ; 6 mmol) d'hydrure de sodium et on agite le mélange à la température ambiante pendant 1 heure. On ajoute 200 mg (1,2 mmol) de chlorhydrate, de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazol et du iodure de tétrabutylammonium et on agite à 80°C pendant 3 jours. Le mélange réactionnel est refroidi et 150 ml de diéthyléther sont ajoutés. Le précipité est séparé par filtration et le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie préparative à haute performance. Le composé du titre est transformé en oxalate (dans un mélange éthanol : diéthyléther), F : 168-171°C

20 $C_{14}H_{18}N_2O$, 1,1 $C_2H_2O_4$

Analyse élémentaire :

calculé : C 59,1 H 6,18 N 8,5

trouvé : C 58,9 H 6,04 N 8,5

25 Exemple 118

4-[2-(4-bromophénoxy)éthyl]-1H-imidazol

A une solution de 2,07 g (12 mmol) de 4-bromophénol dans 10 ml de formamide, on ajoute lentement 240 mg (60 % dans l'huile ; 6 mmol) d'hydrure de sodium et on agite à la température ambiante pendant 1 heure. On ajoute 200 mg (1,2 mmol) de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazol et du iodure de tétrabutylammonium (catalyseur) et on agite à 80°C pendant 3 jours. Le mélange réactionnel est refroidi et 150 ml de diéthyléther sont ajoutés. Le précipité est séparé par filtration et le filtrat est évaporé sous

pression réduite pour donner un résidu qui est soumis à une chromatographie sur colonne sur un gel de silice (premier éluant acétate d'éthyle et second éluant acétate d'éthyle-méthanol 95:5). Le composé du titre est purifié par une

5 chromatographie préparative à haute performance, puis transformé en oxalate qui, après cristallisation dans un mélange éthanol : diéthyléther, fond à 162-165°C.

$C_{11}H_{11}BrN_2O$, 1,1 $C_2H_2O_4$

Analyse élémentaire :

10	calculé :	C 43,3	H 3,63	N 7,7
	trouvé :	C 43,2	H 3,52	N 7,7

Exemple 119

4-[2-(3,5-dichlorophénoxy)éthyl]-1H-imidazol

15 A une solution de 2,34 g (14,4 mmol) de 3,5-dichlorophénol dans 4 ml de diméthylformamide, on ajoute 288 mg (60 % dans l'huile, 7,2 mmol) d'hydruure de sodium, en refroidissant dans un bain de glace. On agite le mélange à la température ambiante pendant 1 heure sous azote. On

20 ajoute ensuite 200 mg (1,20 mmol) de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazol et du iodure de tétrabutylammonium (quantité catalytique). On chauffe le mélange à 80° C pendant 3 jours, puis on évapore le solvant sous pression réduite.

25 On reprend le résidu huileux restant dans du dichlorométhane et on sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. On évapore le solvant et on chromatographie le résidu sur une colonne de gel de silice (dichlorométhane/méthanol 10,1) pour éliminer l'excès de

30 3,5-dichlorophénol. Le mélange des composés obtenu après chromatographie sur colonne, est séparé par HPLC préparative (eau contenant 0,1 % de TFA : méthanol contenant 0,1 % de TFA 30 : 70). On obtient le produit sous forme de trifluoroacétate, F : 115-116 °C.

35 $C_{11}H_{10}Cl_2N_2O$ CF_3COOH

Analyse élémentaire :

calculé :	C 42,1	H 2,99	N 7,6
trouvé :	C 42,0	H 2,76	N 7,3

5 Exemple 120

4-[2-(2,3,4,5,6-pentafluorophénoxy)éthyl]-1H-imidazol

A une solution de 2,2 g (12 mmol) de 2,3,4,5,6-pentafluorophénol dans 4 ml de diméthylformamide, on ajoute 240 mg (60 % dans l'huile, 6 mmol) d'hydruure de sodium, en
10 refroidissant dans un bain de glace. On agite le mélange à la température ambiante pendant 1 heure sous azote. On ajoute ensuite 200 mg (1,20 mmol) de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazol et du iodure de tétrabutylammonium (quantité catalytique). On chauffe le mélange à 80° C
15 pendant 3 jours, puis on évapore le solvant sous pression réduite.

On reprend le résidu huileux restant dans le dichlorométhane et on extrait l'excès de 2,3,4,5,6-pentafluorophénol avec une solution aqueuse de bicarbonate
20 de sodium. On évapore le dichlorométhane et on met sous forme d'oxalate le composé du titre obtenu par traitement dans l'isopropanol. On évapore l'isopropanol, on dissout le composé dans l'éthanol et on le traite avec du charbon actif décolorant. Le produit est obtenu après filtration
25 suivie d'une précipitation par le diéthyléther,
F : 163-164 °C

$$C_{11}H_7F_3N_2O \quad 1,2 \quad C_2H_2O_4 \quad 0,2H_2O$$

Analyse élémentaire :

calculé :	C 41,3	H 2,53	N 7,2
trouvé :	C 40,9	H 2,09	N 7,7

Exemple 121

4-[2-(4-trifluorométhylphénoxy)éthyl]-1H-imidazol

A 708 g (2 mmol) de 1-triphénylméthyl-4-(2-
35 hydroxyéthyl)imidazol, on ajoute sous azote 15 ml de

tétrahydrofuranne fraîchement distillé, 340 mg (2,1 mmol) de 4-trifluorométhylphénol et 550 mg (2,1 mmol) de triphénylphosphine. On refroidit le mélange résultant et on agite 5 mn. On ajoute alors lentement 66 mg (2,1 mmol) de diéthylazodicarboxylate dans 10 ml de tétrahydrofuranne. On poursuit l'agitation à la température ambiante pendant 2 heures sous azote. On évapore ensuite le solvant sous pression réduite et on chromatographie le résidu sur une colonne de gel de silice, en utilisant du diéthyléther comme éluant pour donner le 1-triphénylméthyl-4-[2-(4-trifluorométhyl-phénoxy)éthyl]imidazol.

On chauffe une solution de 640 mg (1,28 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-[2-(4-trifluorométhylphénoxy)-éthyl]-1H-imidazol dans 2 ml de tétrahydrofuranne et 5 ml d'acide chlorhydrique 2 N à 70°C pendant 2 heures. On évapore ensuite le tétrahydrofuranne sous pression réduite et on extrait le résidu avec du diéthyléther. On rend basique la solution aqueuse avec du carbonate de potassium, on filtre le solide blanc et on le lave 3 fois à l'eau pour donner le composé du titre,

F : 105-109 °C

$C_{12}H_{11}N_2OF_3$

Analyse élémentaire :

calculé :	C 56,25	H 4,33	N 10,93
trouvé :	C 56,30	H 4,33	N 10,67

Exemple 122

4-[2-(4-éthylphénoxy)éthyl]-1H-imidazol

A une solution de 1,1 g (9 mmol) de 4-éthylphénol dans 7 ml de diméthylformamide, on ajoute lentement 180 mg (60 % dans l'huile ; 4,5 mmol) d'hydrure de sodium et on agite à la température ambiante pendant 2 heures. On ajoute 150 mg (0,9 mmol) de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazol et du iodure de tétrabutylammonium (catalyseur) et on agite à 80°C pendant 3 jours. Le solvant est concentré, et 50 ml

de diéthyldéther sont ajoutés. Le précipité est séparé par filtration et le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner un résidu qui est soumis à une chromatographie sur colonne sur un gel de silice (premier éluant acétate d'éthyle, second éluant acétate d'éthyle : méthanol 95:5).
5 Le composé du titre est purifié ensuite par chromatographie préparative, puis transformé en oxalate qui, après cristallisation dans un mélange éthanol : diéthyldéther, fond à 178°C.

10 $C_{13}H_{16}N_2O$, 0,85 $C_2H_2O_4$

Analyse élémentaire :

calculé :	C 60,3	H 6,09	N 9,6
trouvé :	C 60,3	H 6,00	N 9,6

15 Exemple 123

4-[2-(3-cyanophénoxy)éthyl]-1H-imidazol

A une solution de 1,43 g (12 mmol) de 3-hydroxybenzonitrile dans 10 ml de diméthylformamide, on ajoute 240 mg (60 % dans l'huile ; 6 mmol) d'hydrure de sodium et on agite le mélange à la température ambiante pendant 1 heure sous azote. On ajoute 200 mg (1,2 mmol) de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazol et du iodure de tétrabutylammonium (quantité catalytique) et on chauffe le mélange pendant 3 heures à 80°C. On évapore le solvant sous pression réduite, on agite le résidu huileux dans l'éthanol et on filtre. Le filtrat est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (premier éluant chloroforme, second éluant chloroforme : méthanol 95:5). Le composé du titre est transformé en oxalate et cristallisé dans le mélange éthanol/diéthyldéther 2:1, F : 189-190 °C

30 $C_{12}H_{11}N_3O$, $C_2H_2O_4$

Analyse élémentaire :

calculé :	C 55,5	H 4,32	N 13,9
trouvé :	C 55,4	H 4,18	N 13,8

Exemple 124

4-[2-(2-cyanophénoxy)éthyl]-1H-imidazol

A une solution de 1,43 g (12 mmol) dans 10 ml de diméthylformamide, on ajoute 240 mg (60 % dans l'huile ; 6 mmol) d'hydruure de sodium. On agite le mélange à la température ambiante pendant 1 heure sous azote. On ajoute 200 mg (1,2 mmol) de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazol et du iodure de tétrabutylammonium (quantité catalytique) et on chauffe le mélange à 80°C pendant 3 jours. On évapore le solvant sous pression réduite, on agite le résidu huileux dans l'éthanol et on filtre. Le filtrat est évaporé et le résidu est soumis à une chromatographie sur une colonne de gel de silice (premier éluant chloroforme, second éluant chloroforme : méthanol 95:5). Le composé du titre est transformé en oxalate et cristallisé dans un mélange éthanol/diéthyléther (2:1), F : 170-171 °C

$C_{12}H_{11}N_3O$, 0,95 ($C_2H_2O_4$)

Analyse élémentaire :

calculé :	C 55,9	H 4,35	N 14,1
trouvé :	C 56,1	H 4,25	N 14,1

Exemple 125

4-[2-(2-naphtyloxy)éthyl]-1H-imidazol

A une solution de 1,73 g (12 mmol) de 2-naphtol dans 10 ml de diméthylformamide, on ajoute 240 mg (60 % dans l'huile, 6 mmol) d'hydruure de sodium. on agite le mélange à la température ambiante pendant 3 heures sous azote. On ajoute 200 mg (1,2 mmol) de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazol et du iodure de tétrabutylammonium (quantité catalytique) et on chauffe le mélange à 100 °C pendant 3 jours, puis on évapore le solvant sous pression réduite. On extait l'excès de 2-naphtol avc du diéthyléther dans des conditions acides (acide chlorhydrique dilué). On rend basique la solution aqueuse avec du carbonate de

potassium et on extrait le produit avec du diéther. Les extraits étherés, sont concentrés et le résidu obtenu est cristallisé dans un mélange méthanol-eau (1:2), F : 157-158 °C

5 $C_{15}H_{14}N_2O$ 0,1 H_2O

Analyse élémentaire :

calculé :	C 75,0	H 5,96	N 11,7
trouvé :	C 75,0	H 5,79	N 11,7

10 Exemple 126

4-[2-(1-naphtyloxy)éthyl]-1H-imidazol

A une solution de 1,73 g (12 mmol) de 2-naphtol dans 10 ml de diméthylformamide, on ajoute 240 mg (60 % dans l'huile, 6 mmol) d'hydrure de sodium. On agite le mélange à 15 la température ambiante pendant 1 heure sous azote. On ajoute 200 mg (1,2 mmol) de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazol et du iodure de tétrabutylammonium (quantité catalytique). On chauffe le mélange à 100 °C pendant 3 jours, puis on évapore le solvant sous pression 20 réduite. On reprend le résidu huileux restant dans du dichlorométhane et une solution aqueuse de carbonate de sodium et on traite avec du charbon actif. On sépare la solution de dichlorométhane, on évapore et on chromatographie le résidu restant sur une colonne de gel de 25 silice (dichlorométhane/méthanol 10:1) pour donner le composé du titre sous forme de base. On prépare l'oxalate dans l'isopropanol et on le cristallise dans l'éthanol, F : 187-189 °C

$C_{15}H_{14}N_2O$ 1,75 $C_2H_2O_4$

30 Analyse élémentaire :

calculé :	C 64,8	H 5,11	N 9,2
trouvé :	C 64,8	H 4,76	N 8,9

Exemple 127

4-[2-(4-benzoylphénoxy)éthyl]-1H-imidazol

A une solution de 2,34 g (12 mmol) de 4-hydroxybenzophénone dans 10 ml de diméthylformamide, on
5 ajoute 240 mg (60 % dans l'huile, 6 mmol) d'hydruure de sodium. On agite le mélange à la température ambiante pendant 1 heure sous azote. On ajoute ensuite 200 mg (1,2 mmol) de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazol et du iodure de tétrabutylammonium (quantité catalytique). On
10 chauffe le mélange à 100 °C pendant 2 jours, puis on évapore le solvant sous pression réduite. On ajoute au résidu huileux de l'acide chlorhydrique dilué et on extrait l'excès d'hydroxybenzophénone avec du diéthyléther. On rend basique la solution aqueuse avec du carbonate de potassium
15 et on extrait le produit avec du diéthyléther. Le composé du titre est transformé en dioxalate. Une cristallisation dans un mélange éthanol/diéthyléther (2:1) donne un produit pur, F 193-194 °C.



20 Analyse élémentaire :

calculé :	C 60,4	H 4,58	N 6,8
trouvé :	C 60,2	H 4,63	N 7,1

Exemple 128

25 4-[2-(4-nitrophényl)thioéthyl]-1H-imidazol

A une solution de 1,86 g (12 mmol) de 4-nitrothiophénol dans 10 ml de diméthylformamide, on ajoute 200 mg (60 % dans l'huile, 5 mmol) d'hydruure de sodium. On agite le mélange à la température ambiante pendant 1 heure sous
30 azote. On ajoute ensuite 200 mg (1,2 mmol) de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazol et du iodure de tétrabutylammonium (quantité catalytique). On chauffe le mélange pendant 1 jour à 80 °C, puis on évapore le solvant sous pression réduite. On agite le résidu dans du
35 diéthyléther et on filtre. On ajoute de l'acide

chlorhydrique dilué au filtrat et on élimine l'excès de 4-nitrothiophénol par extraction avec du diéther. La solution aqueuse est rendue basique avec du carbonate de potassium, puis le composé du titre est extrait avec du chloroforme et cristallisé dans l'éthanol, F : 167-168 °C.



Analyse élémentaire :

calculé :	C 53,0	H 4,45	N 16,9
trouvé :	C 53,1	H 4,41	N 16,8

10

Exemple 129

4-[3-(4-fluorophénoxy)propyl]-1H-imidazol

A 368 mg (1 mmol) de 1-triphénylméthyl-4-(3-hydroxypropyl) imidazol, on ajoute sous azote 5 ml de tétrahydrofurane fraîchement distillé, 120 mg (1 mmol) de 4-fluorophénol et 270 mg (1 mmol) de 4-triphénylphosphine. On refroidit le mélange résultant et on agite 5 mn. On ajoute alors lentement 180 mg (1 mmol) de diéthylazodicarboxylate dans 5 ml de tétrahydrofurane. On poursuit l'agitation à la température ambiante pendant 3 jours sous azote. On évapore ensuite le solvant sous pression réduite et on soumet le résidu à une chromatographie sur une colonne de gel de silice, en utilisant le diéther comme éluant pour donner le 1-triphénylméthyl-4-[3-(4-fluorophénoxy)propyl]-1H-imidazol.

On chauffe à 70 °C pendant 2 heures une solution de 147 mg (0,4 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-[3-(4-fluorophénoxy)propyl]-1H-imidazol dans 1 ml de tétrahydrofurane et 2 ml d'acide chlorhydrique 2N. On évapore ensuite le tétrahydrofurane sous pression réduite. La solution aqueuse est filtrée et rendue basique avec du bicarbonate de potassium. Le produit est extrait par du chloroforme et séché sur du sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner le composé du titre sous forme d'un solide blanc, F : 135-

137 °C

 $C_{12}H_{13}N_2OF$ 0,07 $CHCl_3$

Analyse élémentaire :

	calculé :	C 63,4	H 5,76	N 12,25
5	trouvé :	C 63,3	H 5,66	N 12,33

Exemple 130

4-[3-(4-cyanophénoxy)propyl]-1H-imidazol

(a) 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazol

- 10 On traite une solution de 2,0 g (15,85 mmol) de 4-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol, de 5,5 ml (54,3 mmol) d'éthylamine sèche dans 15,6 ml de diméthylformamide avec 4,86 g (17,4 mmol) de chlorure de triphénylméthyle dans 5 ml de diméthylformamide sous azote. On agite le mélange
- 15 obtenu à la température ambiante pendant 2 heures, puis on le verse sur 350 g de glace pilée. On recueille le solide résultant par filtration, on le lave trois fois à l'eau et on le purifie sur une colonne chromatographique en utilisant comme éluant du chloroforme, puis un mélange
- 20 chloroforme/méthanol (1:1) pour donner le 1-triphénylméthyl-4-(3-hydroxypropyl)imidazol, F : 132-133 °C.

- (b) A 184 mg (0,5 mmol) de 1-triphénylméthyl-4-(3-hydroxypropyl)imidazol, on ajoute sous azote 5 ml de tétrahydrofurane fraîchement distillé, 71 mg (0,6 mmol) de
- 25 triphénylphosphine. On refroidit le mélange résultant et on l'agite 5 mn. On ajoute ensuite lentement 104 mg (0,6 mmol) de diéthylazodicarboxylate dans 3 ml de tétrahydrofurane et on poursuit l'agitation à la température ambiante pendant 3 heures sous azote. On évapore ensuite le solvant
- 30 sous pression réduite et on chromatographie le résidu sur une colonne de gel de silice (premier éluant éther de pétrole/diéthyléther (1:1) ; second éluant diéthyléther) pour donner le 1-triphénylméthyl-4-[3-(4-cyanophénoxy)propyl] imidazol, F : 187-188 °C

35 $C_{12}H_{27}N_3O$ 0,3 H_2O

Analyse élémentaire :

calculé : C 81,5 H 5,82 N 8,9

trouvé : C 81,2 H 5,41 N 8,8

(c) On chauffe une solution de 96 mg (0,2 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-[3-(4-cyanophénoxy)propyl]imidazol dans 2 ml de tétrahydrofuranne et 5 ml d'acide chlorhydrique 2N à 70 °C pendant 6 heures. On évapore ensuite le tétrahydrofuranne sous pression réduite et on extrait le résidu avec du diéthyldéther. On rend basique la solution aqueuse avec du carbonate de potassium, on extrait le produit avec du chloroforme et on le sèche sur du sulfate de magnésium. On évapore ensuite le solvant sous pression réduite pour donner le composé du titre sous forme d'un solide blanc que l'on cristallise dans un mélange éthanol/éther (1:2), F 194-195 °C.

 $C_{13}H_{13}N_3O$ 0,1 H_2O

Analyse élémentaire :

calculé : C 68,2 H 5,81 N 18,3

trouvé : C 68,3 H 5,51 N 18,1

20

Exemple 131

4-[3-(4-trifluorométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazol

(a) A 280 g (0,76 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazol, on ajoute sous azote 5 ml de tétrahydrofuranne, 129 mg (0,8 mmol) de 4-trifluorométhylphénol et 209 mg (0,8 mmol) de triphénylphosphine. On agite le mélange résultant pendant 5 mn. On ajoute ensuite lentement 139 mg (0,8 mmol) de diéthylazodicarboxylate dans 5 ml de tétrahydrofuranne. On poursuit l'agitation à la température ambiante pendant 3 heures sous azote. On évapore ensuite le solvant, puis on chromatographie sur une colonne de gel de silice (premier éluant éther de pétrole contenant des qualités croissantes de diéthyldéther jusqu'à 100 %) pour donner le monohydrate

35

de 1-triphénylméthyl-4-[3-(4-trifluorométhylphénoxy)-propyl]-imidazol que l'on cristallise dans l'éthanol, F : 150-151°C

$C_{32}H_{27}FN_2O$ 1,1 H_2O

5 Analyse élémentaire :

calculé :	C 72,2	H 5,53	N 5,3
trouvé :	C 72,1	H 5,44	N 5,2

(b) On chauffe une solution de 260 mg (0,5 mmol) de 1-
10 triphénylméthyl-4-[3-(4-trifluorométhylphénoxy)-propyl]imidazol dans 2 ml de tétrahydrofuranne et 5 ml d'acide chlorhydrique 2N à 70 °C pendant 6 heures. On évapore ensuite le solvant organique sous pression réduite et on lave le résidu résultant avec du diéther. On
15 rend basique la solution aqueuse avec du carbonate de potassium et on extrait le composé du titre avec du diéther. On sèche l'extrait sur du sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous pression réduite pour donner le composé du titre sous forme d'un solide
20 blanc. On transforme celui-ci en oxalate que l'on cristallise dans un mélange éthanol/diéther, F 201-204 °C.

$C_{13}H_{13}F_3N_2O$ 1,1 $C_2H_2O_4$

Analyse élémentaire :

25	calculé :	C 49,4	H 4,15	N 7,6
	trouvé :	C 49,7	H 3,79	N 7,5

Les composés des exemples précédents sont rassemblés dans le tableau I suivant.

30

35

TABLEAU I

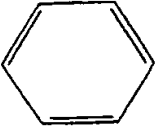
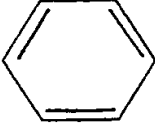
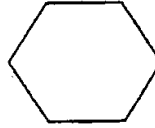
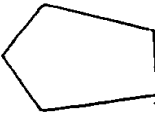
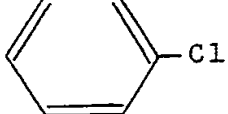
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
1	CH_2	NHCO	$(\text{CH}_2)_4$	
2	$(\text{CH}_2)_3$	NHCO	$(\text{CH}_2)_2$	
3	$(\text{CH}_2)_3$	NHCO	$(\text{CH}_2)_2$	
4	$(\text{CH}_2)_3$	NHCO	$(\text{CH}_2)_2$	
5	$(\text{CH}_2)_3$	NHCO	CH_2	

TABLEAU I (suite)

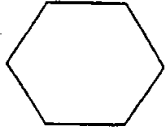

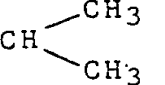
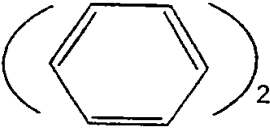
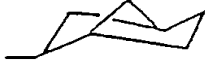
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
6	$(\text{CH}_2)_3$	NHCO	CH_2	
7	$(\text{CH}_2)_3$	NHCO	$(\text{CH}_2)_3$	
8	$(\text{CH}_2)_3$	NHCO	$(\text{CH}_2)_2$	
9	$(\text{CH}_2)_3$	NHCO	$\text{CH}_2\text{-CH}$	
10	$(\text{CH}_2)_3$	NHCO	$(\text{CH}_2)_2$	
11	$(\text{CH}_2)_3$	NHCO	$(\text{CH}_2)_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$
12	$(\text{CH}_2)_3$	NHCO	$(\text{CH}_2)_2$	$(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$

TABLEAU I (suite)

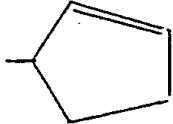
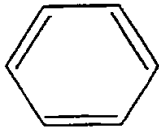
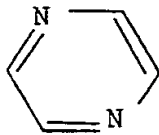
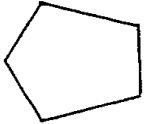
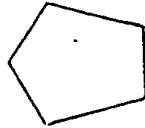
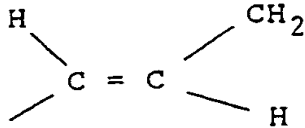
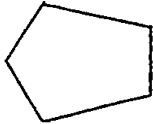
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
13	$(\text{CH}_2)_3$	NHCO	$(\text{CH}_2)_2$	$(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$
14	$(\text{CH}_2)_3$	NHCO	$(\text{CH}_2)_2$	
15	$(\text{CH}_2)_3$	NHCO	$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)$	
16	$(\text{CH}_2)_3$	NHCO	$(\text{CH}_2)_2$	
17	$(\text{CH}_2)_4$	NHCO	CH_2	
18	$(\text{CH}_2)_4$	NHCO	$(\text{CH}_2)_2$	
19		NHCO	$(\text{CH}_2)_2$	

TABLEAU I (suite)

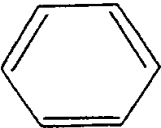
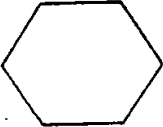
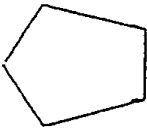
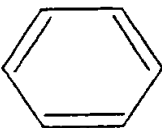
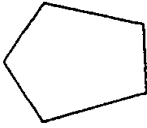

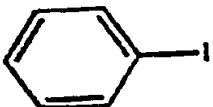
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
20	$(\text{CH}_2)_2$	CONH	$(\text{CH}_2)_3$	
21	$(\text{CH}_2)_2$	NHCS	$(\text{CH}_2)_3$	
22	$(\text{CH}_2)_3$	NHCS	$(\text{CH}_2)_2$	
23	$(\text{CH}_2)_3$	NHCONH	CH_2	
24	$(\text{CH}_2)_3$	O-CO	$(\text{CH}_2)_2$	
25	$(\text{CH}_2)_3$	O-CO	—	
26	$(\text{CH}_2)_3$	O-CO	—	

TABLEAU I (suite)

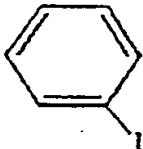
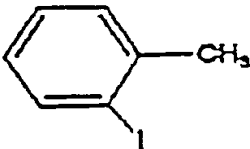
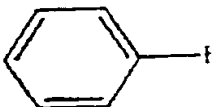
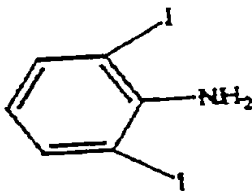
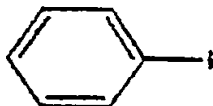
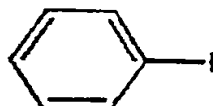
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
27	$(\text{CH}_2)_3$	O-CO	—	
28	$(\text{CH}_2)_3$	O-CO	—	
29	$(\text{CH}_2)_3$	O-CO	$(\text{CH}_2)_2$	
30	$(\text{CH}_2)_3$	O-CO	—	
31	$(\text{CH}_2)_3$	O-CO	$(\text{CH}_2)_3$	
32	$(\text{CH}_2)_3$	O-CO	CH_2	

TABLEAU I (suite)

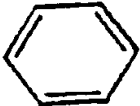
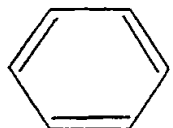
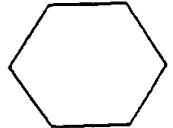
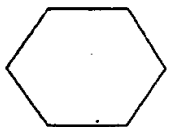
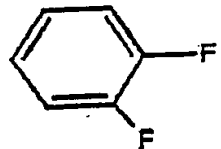
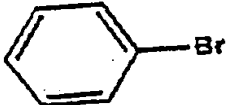
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
33	$(\text{CH}_2)_3$	O-CO	$(\text{CH}_2)_3$	
34	$(\text{CH}_2)_3$	CONH	CH_2	
35	$(\text{CH}_2)_3$	CONH	CH_2	
36	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_3$	
37	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_3$	
38	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_3$	

TABLEAU I (suite)

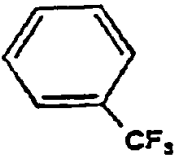
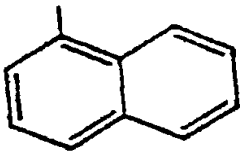
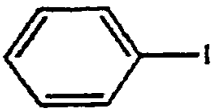

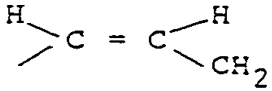
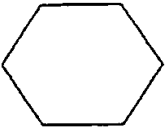
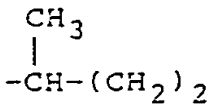
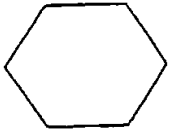
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
39	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_3$	
40	$(\text{CH}_2)_3$	O	CH_2	
41	$(\text{CH}_2)_3$	O	CH_2	
42	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_4$	
43		NHCO	$(\text{CH}_2)_2$	
44		NHCO	$(\text{CH}_2)_2$	

TABLEAU I (suite)


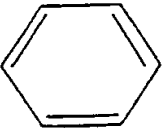
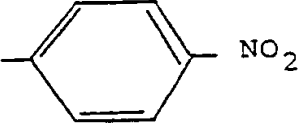
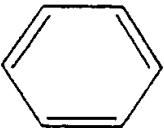
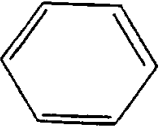
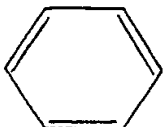
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
45	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_3$	
46	$(\text{CH}_2)_3$	S	$(\text{CH}_2)_3$	
47	CH_2	S	CH_2	
48	$(\text{CH}_2)_3$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{S} \end{array}$	$(\text{CH}_2)_3$	
49	$(\text{CH}_2)_3$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} \end{array}$	$(\text{CH}_2)_3$	
50	$(\text{CH}_2)_3$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH} \end{array}$	$(\text{CH}_2)_3$	

TABLEAU I (suite)


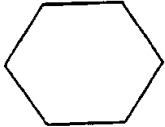
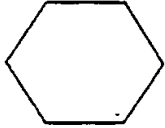

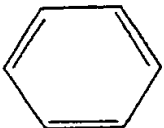
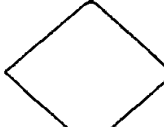
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
51	$(\text{CH}_2)_3$	$\begin{array}{c} \text{N-CN} \\ \text{NH} \diagup \quad \diagdown \text{NH} \end{array}$	CH_2	
52	$(\text{CH}_2)_3$	$\begin{array}{c} \text{N-COOC}_2\text{H}_5 \\ \text{NH} \diagup \quad \diagdown \text{NH} \end{array}$	CH_2	
53	$(\text{CH}_2)_3$	$\begin{array}{c} \text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3 \\ \text{NH} \diagup \quad \diagdown \text{NH} \end{array}$	CH_2	
54	$(\text{CH}_2)_3$	$\begin{array}{c} \text{N-H} \\ \text{NH} \diagup \quad \diagdown \text{NH} \end{array}$	CH_2	
55	$(\text{CH}_2)_3$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O}-\text{C}-\text{NH}-\text{C} \end{array}$	—	
56	$(\text{CH}_2)_3$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}-\text{C}-\text{NH} \end{array}$	CH_2	

TABLEAU I (suite)

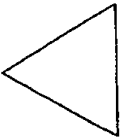
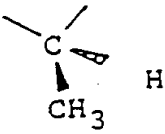
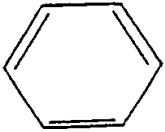
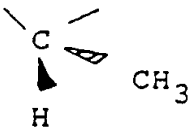
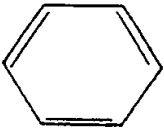
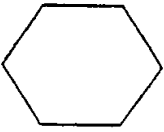
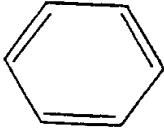
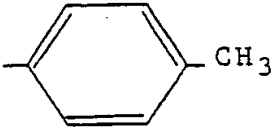
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
57	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$	CH_2	
58	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$		
59	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$		
60	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$	-	
61	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$	-	
62	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$	-	

TABLEAU I (suite)

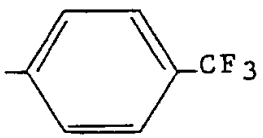
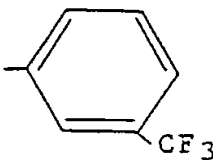
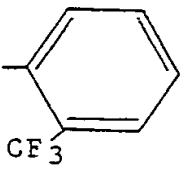
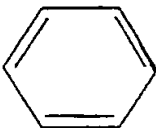
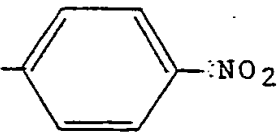
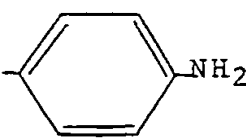
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
63	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$	—	
64	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$	—	
65	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$	—	
66	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$	$(\text{CH}_2)_2$	
67	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$	CH_2	
68	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$	CH_2	

TABLEAU I (suite)

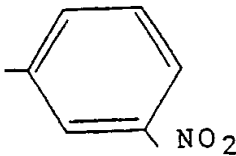
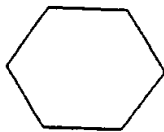
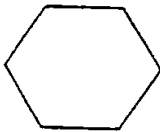
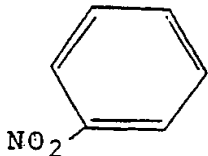
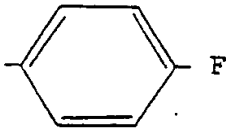
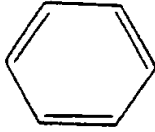
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
69	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$	-	
70	$(\text{CH}_2)_2$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N} - \text{C} = \text{O} \end{array}$	$(\text{CH}_2)_3$	
71	$(\text{CH}_2)_2$	COO	$(\text{CH}_2)_3$	
72	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$	-	
73	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$	-	
74	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$	$(\text{CH}_2)_2$	

TABLEAU I (suite)

Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
75	$(\text{CH}_2)_3$		CH_2	
76	$(\text{CH}_2)_3$		—	
77	$(\text{CH}_2)_3$		CH_2	
78	$(\text{CH}_2)_3$		—	
79	$(\text{CH}_2)_3$		—	
80	$(\text{CH}_2)_3$		—	

TABLEAU I (suite)

Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
81	$(\text{CH}_2)_3$		$(\text{CH}_2)_3$	
82	$(\text{CH}_2)_3$		CH_2	
83	$(\text{CH}_2)_3$		CH_2	
84	$(\text{CH}_2)_3$		CH_2	
85	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_3$	
86	$(\text{CH}_2)_3$	O	CH_2	

TABLEAU I (suite)

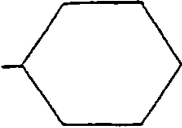
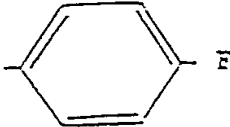
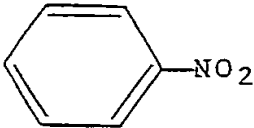
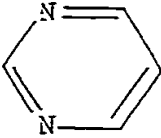
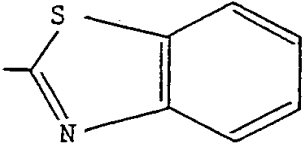
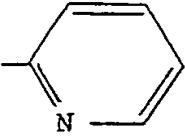
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
87	$(\text{CH}_2)_3$	O	CH_2	
88	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_3$	
89	$\text{CH}=\text{CH}$	$\text{CO}-\text{O}$	-	
90	$(\text{CH}_2)_2$	NH	-	
91	$(\text{CH}_2)_2$	NH	-	
92	$(\text{CH}_2)_2$	NH	-	

TABLEAU I (suite)

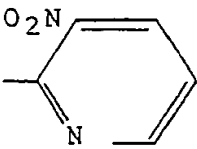
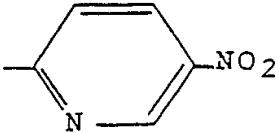
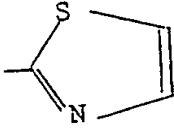
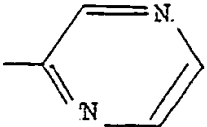
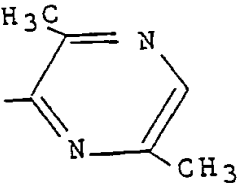
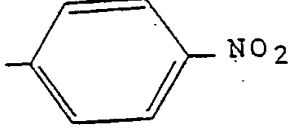
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
93	$(\text{CH}_2)_2$	NH	-	
94	$(\text{CH}_2)_2$	NH	-	
95	$(\text{CH}_2)_2$	NH	-	
96	$(\text{CH}_2)_2$	NH	-	
97	$(\text{CH}_2)_2$	NH	-	
98	$(\text{CH}_2)_2$	NH	-	

TABLEAU I (suite)

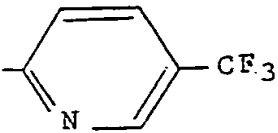
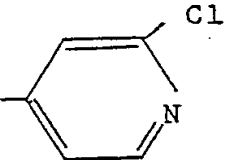
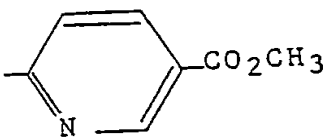
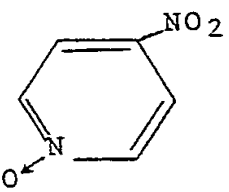
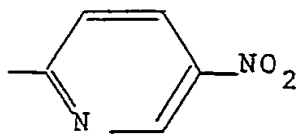
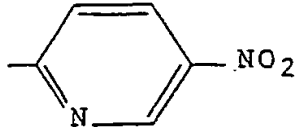
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
99	$(\text{CH}_2)_2$	NH	-	
100	$(\text{CH}_2)_2$	NH	-	
101	$(\text{CH}_2)_2$	NH	-	
102	$(\text{CH}_2)_2$	NH	-	
103	$(\text{CH}_2)_2$	NH	-	
104	$\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$	NH	-	

TABLEAU I (suite)

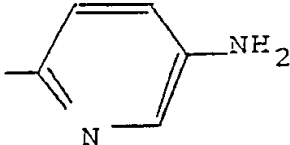
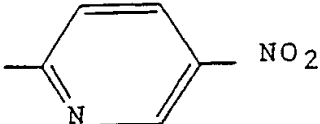
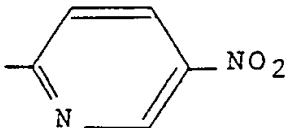
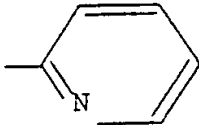
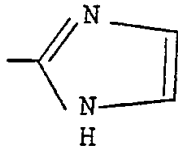
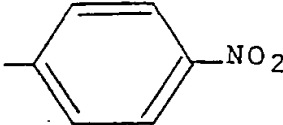
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
105	$(\text{CH}_2)_2$	NH	-	
106	CH_2	S	-	
107	$(\text{CH}_2)_2$	S	-	
108	$(\text{CH}_2)_2$	S	-	
109	$(\text{CH}_2)_2$	S	-	
110	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	

TABLEAU I (suite)

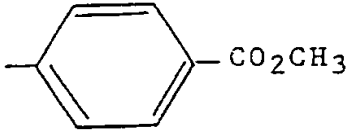
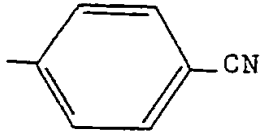
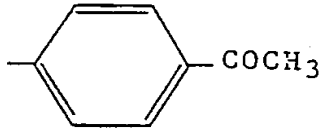
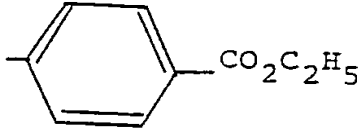
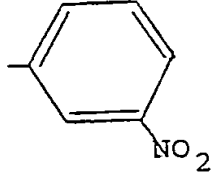
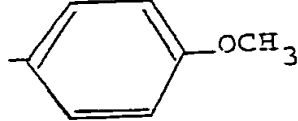
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
111	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	
112	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	
113	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	
114	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	
115	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	
116	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	

TABLEAU I (suite)

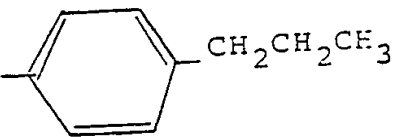
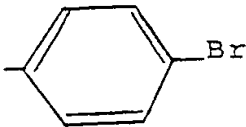
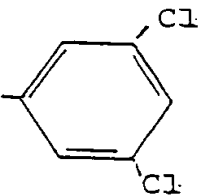
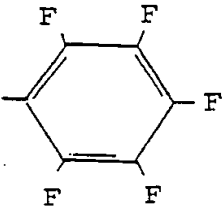
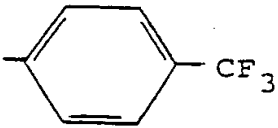
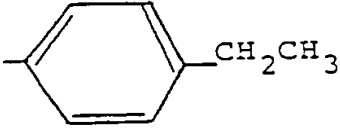
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
117	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	
118	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	
119	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	
120	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	
121	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	
122	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	

TABLEAU I (suite)

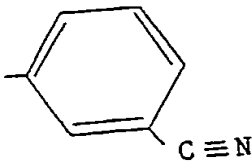
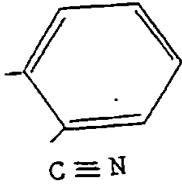
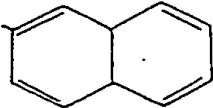
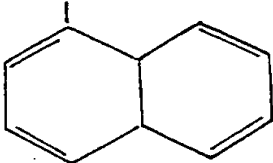
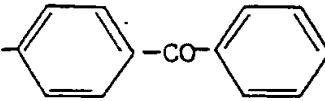
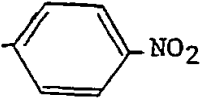
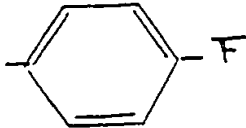
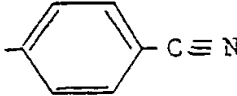
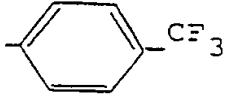
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
123	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	
124	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	
125	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	
126	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	
127	$(\text{CH}_2)_2$	O	-	
128	$(\text{CH}_2)_2$	S	-	

TABLEAU I (suite)

Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
129	$(\text{CH}_2)_3$	O	-	
130	$(\text{CH}_2)_3$	O	-	
131	$(\text{CH}_2)_3$	O	-	

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Les composés de formule IA ou IB conformes à l'invention provoquent, in vitro, un blocage des récepteurs histaminergiques H_3 contrôlant la libération et la formation d'histamine cérébrale, et in vivo, une augmentation de la vitesse de renouvellement de l'histamine cérébrale, effets établissant notamment une action psychotrope.

L'antagonisme de la stimulation par l'histamine des récepteurs H_3 centraux a été mis en évidence grâce au procédé décrit par Arrang et Coll. (Nature, 1983, 302 ; 832-837). Ce procédé fait appel à des coupes de cortex cérébral de rats et a permis la caractérisation pharmacologique des récepteurs H_3 (NATURE, 1987, 327, 117-123).

L'histamine exogène (à la concentration de $1\mu M$) produit une inhibition de libération d'environ 50%. Cet effet est progressivement renversé en présence d'antagonistes H_3 tels que les composés de l'invention, ajoutés en concentrations croissantes. La concentration de ces derniers pour laquelle l'effet de l'histamine exogène est réduit de moitié (CI_{50}) est déterminée et la constante apparente d'inhibition (K_i) est alors calculée suivant Cheng et Prusoff (Biochim. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108), en tenant compte de la concentration efficace 50 % de l'histamine ($CE = 0,1\mu M$). Les résultats sont rassemblés dans le tableau II suivant.

30

35

TABLEAU II : CONSTANTES APPARENTES DE DISSOCIATION
(K_i) de DIVERS DERIVES DE L'INVENTION COMME ANTAGONISTES DE
L'HISTAMINE SUR LES RECEPTEURS H_3 DU CERVEAU DE RAT.

5	Exemple N°	K_i (nM)
	2	49
	7	59
	15	35
	19	42
10	22	11
	24	3
	36	20±8
	38	15±4
	45	17±3
15	49	20
	55	52
	61	14±8
	67	22
	73	24±4
20	83	18
	85	13±4
	88	7±2
	91	38
	107	35
25	110	35±6
	112	9±5
	117	19±9
	125	90±27
	130	12±3
30	131	14±6

Les composés de l'invention provoquent in vivo, après administration intrapéritonéale ou orale chez le rat, une augmentation de la vitesse de renouvellement de l'histamine
35 cérébrale. Cette dernière est estimée, soit par l'étude de

la décroissance du taux de l'histamine cérébrale après blocage de sa synthèse (Garbarg et Coll., Europ. Jr. Pharmacol. 164, 1-11, 1989), soit par l'étude de l'augmentation du taux catabolite de l'histamine, la
5 téléméthylhistamine (Garbarg et Coll., J. Neurochem. 53, 1724-1730, 1989).

Cette propriété d'antagonistes H_3 actifs par voie générale fait des composés de l'invention des dérivés utiles en médecine humaine et vétérinaire. Leurs
10 applications thérapeutiques concernent notamment le système nerveux central (y compris comme psychostimulants). Les composés de formule IA ou IB sont avantageusement utilisés comme principe actif de médicaments agissant en tant qu'antagoniste des récepteurs H_3 de l'histamine, de
15 médicaments à effets sédatifs, régulateur du sommeil, anticonvulsivant, psychostimulant, modulateur de la circulation cérébrale, antidépresseur, antiulcéreux.

La présente invention concerne donc également les compositions pharmaceutiques qui contiennent, à titre de
20 principe actif, une quantité thérapeutiquement efficace d'un des composés de formule IA ou IB.

La composition pharmaceutique conforme à l'invention est administrable à l'homme par voie orale, perlinguale, nasale, rectale et parentérale, le principe actif étant
25 associé à un excipient ou véhicule thérapeutiquement convenable.

Chaque dose unitaire contient avantageusement de 0,1 à 100 mg de principe actif, les doses administrables
30 journallement pouvant varier de 0,3 mg à 300 mg de principe actif.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation des dérivés conformes à l'invention pour la préparation de médicaments antagonistes H_3 selon les modalités précitées.

N'est cependant pas revendiquée l'utilisation des
35 composés de formules IA et IB dans lesquelles

a) X représente -NH- , la chaîne A le groupe $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$, la chaîne B le groupement $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-}$ ou $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-S-}$ et Y le groupe phényle ou p-chlorophényle,

b) X représente le groupe -NHCO- , la chaîne A le
5 groupe $\text{-(CH}_2\text{)}_2$ et Y le groupe méthyle (formule IB) ou la chaîne B et Y (formule IA) représentent une chaîne alkylène droite $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, n étant compris entre 1 et 4, les groupes $\text{-CH}_2\text{-O-}$, $\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-}$ et un groupe phényle, ou encore les groupes $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-}$ et le groupe diphenyle, ou
10 encore les groupes $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-}$ et le groupe pyridyle, ou encore les groupes $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-S-}$ et le groupe diphenyle, ou encore le groupe $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$ et le groupe imidazolyle ou cyclohexyle,

c) X représente -NHCO- , la chaîne A le groupe $\text{-CH}_2\text{-}$
15 $\text{CH(CH}_3\text{)-}$, la chaîne B le groupe $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$ et Y le groupe phényle,

d) X représente -NHCSNH- ou -NHCONH- , la chaîne A le groupe $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$, la chaîne B le groupe $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ et Y le groupe phényle,
20 dont les propriétés antagonistes des récepteurs H_3 de l'histamine ont été divulguées lors d'un Symposium qui s'est tenu à Budapest en Août 1988 ("10th International Symposium on Medicinal Chemistry") et plus récemment à Noordwijkerhout (Juillet 1990).

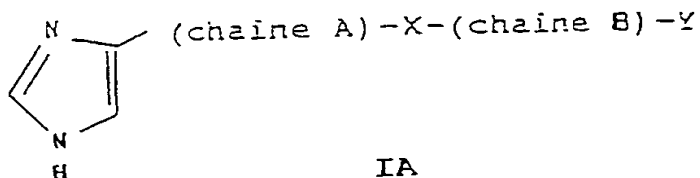
25 L'invention a également pour objet l'utilisation des dérivés conformes à l'invention pour la préparation de médicaments à effet sédatif, régulateur du sommeil, anti-convulsivant, psychotrope, psychostimulant, modulateur de la circulation cérébrale, antidépresseur ou antiulcéreux.

30 L'invention concerne encore une méthode de traitement des affections précipitées selon laquelle on administre un médicament contenant une dose thérapeutiquement efficace d'un composé de formule générale IA ou IB éventuellement associé à un véhicule ou excipient thérapeutiquement
35 acceptable.

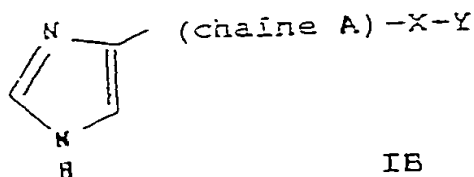
REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule générale IA ou IB

5



10



15

dans laquelle

la chaîne A représente une chaîne hydrocarbonée, droite
20 ou ramifiée, saturée ou insaturée, comportant 1 à 6 atomes
de carbone, la chaîne hydrocarbonée saturée pouvant être
interrompue par un hétéroatome tel qu'un atome de soufre,

X représente un atome d'oxygène ou de soufre, -NH-,
-NHCO-, -N(alkyle)CO-, -NHCONH-, -NH-CS-NH-,
25 -NHCS-, -O-CO-, -CO-O-, -OCONH-, -OCON(alkyle)-, -OCONH-CO-,
-CONH-, -CON(alkyle)-, -SO-, -CO-, -CHOH-,
-NR-C(=NR'')-NR'-, R et R' désignant un atome d'hydrogène ou
un radical alkyle inférieur et R'' un atome d'hydrogène ou
un autre groupe électronégatif puissant, tel qu'un groupe
30 cyano ou COY₁, Y₁ désignant un groupe alcoxy,

la chaîne B représente une chaîne alkylène droite
-(CH₂)_n-, n étant un nombre entier pouvant varier entre 0
et 5 ou une chaîne alkylène ramifiée renfermant de 2 à 8
atomes de carbone, la chaîne alkylène pouvant être
35 interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de

soufre, ou un groupement $-(CH_2)_n-O-$ ou $-(CH_2)_n-S-$ où n est un nombre entier égal à 1 ou 2,

Y représente un groupe alkyle droit ou ramifié comportant 1 à 8 atomes de carbone, un cycloalkyle
5 comportant 3 à 6 atomes de carbone, un groupe bicycloalkyle, un groupe cycloalkényle, un groupe aryle tel qu'un groupe phényle éventuellement substitué, un radical hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons comportant un ou deux hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote et de soufre,
10 ledit radical hétérocyclique étant éventuellement substitué ou encore un radical bicyclique résultant de l'accolement d'un cycle benzénique à un hétérocycle tel que défini précédemment,

sous réserve que, lorsque X représente $-NH-$ et la
15 chaîne A représente une chaîne droite hydrocarbonée saturée comportant 1 à 6 atomes de carbone, la chaîne B ne peut représenter une chaîne alkylène droite et Y ne peut représenter un groupe phényle ou un radical imidazolyle ;

sous réserve que, lorsque X représente $-NH-$ et la
20 chaîne A le groupe $-(CH_2)_2-$, la chaîne B et Y ne peuvent représenter simultanément le groupement $-(CH_2)_2-O-$ ou $-(CH_2)_n-S-$ et un groupe phényle ou p-chlorophényle ;

sous réserve que, lorsque X représente le groupe $-NHCONH-$ et la chaîne A représente une chaîne droite
25 hydrocarbonée saturée comportant 1 à 6 atomes de carbone, la chaîne B et/ou Y ne peuvent représenter un alkyle et Y un radical aryle ;

sous réserve que, lorsque X représente le groupe $-NHCO-$ et la chaîne A le groupe $-(CH_2)_2-$, Y dans la formule IB ne
30 peut représenter un groupe méthyle ou un groupe cyclohexyle substitué, la chaîne B et Y dans la formule IA ne peuvent représenter simultanément une chaîne alkylène droite $-(CH_2)_n-$, n étant compris entre 1 et 4, les groupes $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-CH_2-$ et un groupe phényle, ou encore les groupes
35 CH_2-CH_2- , $-CH_2-S-CH_2-$ et le groupe diphényle ou encore les

groupes $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-S-CH_2-$ et le groupe pyridyle, ou encore les groupes $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-$ et le groupe diphenyle, ou encore le groupe $-(CH_2)_3-$ et le groupe imidazolyle ou cyclohexyle ;

5 sous réserve encore que, lorsque X représente $-NHCO-$ et la chaîne A le groupe $-CH_2-CH(CH_3)-$, la chaîne B et Y ne peuvent simultanément représenter le groupe $-(CH_2)_3-$ et le groupe phényle ;

10 sous réserve que, lorsque X représente $-NHCONH-$ ou $-NHCSNH-$ et la chaîne A le groupe $-(CH_2)_2-$, la chaîne B et Y ne peuvent simultanément représenter le groupe $-CH_2-CH_2-$ et le groupe phényle ;

15 sous réserve que, lorsque X représente le groupe $-NH-CS-NH-$, la chaîne A le groupe $-(CH_2)_n-$ ($n=3$ à 6), Y dans la formule IB ne peut représenter un groupe alkyle, aryle et arylalkyle ;

20 sous réserve que, lorsque X représente un atome d'oxygène, la chaîne A un groupe $-CH_2-$, Y dans la formule IB ne peut représenter un groupe phényle substitué ;

25 sous réserve que, lorsque X représente le groupe $-CO-$, la chaîne A le groupe $-(CH_2)_2-$, Y dans la formule IB ne peut représenter un radical aryle éventuellement substitué, un radical hétérocyclique à 5 chaînons comportant le soufre comme hétéroatome et éventuellement substitué, un radical bicyclique résultant de l'accolement d'un cycle benzénique à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant comme hétéroatomes les atomes d'azote et/ou de soufre ;

30 sous réserve que, lorsque X représente le groupe $-CONH-$, la chaîne A le groupe $-(CH_2)_2-$, Y dans la formule IB ne peut représenter le groupe phényle éventuellement substitué ;

35 sous réserve que, lorsque X représente le groupe $-NH-C(=NCN)-NH-$, la chaîne A une chaîne hydrocarbonée comportant 2 à 4 atomes de C interrompue par un atome de S, Y ne peut représenter un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons

comportant un ou deux atomes d'azote et de soufre ;

sous réserve que lorsque X représente le groupe -NH-C(=NCN)-NH-, la chaîne A un groupe -CH₂-S-(CH₂)₂-, Y dans la formule IB ne peut représenter le groupe méthyle ;

- 5 sous réserve que, lorsque X représente le groupe -NH-C(=NH)-NH, la chaîne A et la chaîne B ayant les significations précitées, Y ne peut représenter un groupe alkyle, un groupe aryle, un radical hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons comportant un ou deux hétéroatomes pouvant être
- 10 l'azote et/ou le soufre ;

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cristallines polymorphiques et les formes tautomères de ces composés.

- 15 2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que la chaîne A est une chaîne alkylène droite -(CH₂)_n-, n étant un nombre entier compris entre 0 et 6 atomes de carbone, de préférence entre 1 et 4 atomes de carbone.

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés en
- 20 ce que la chaîne A est une chaîne alkylène substituée par un ou plusieurs radicaux méthyle ou éthyle.

4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que Y représente un groupement cycloalkyle choisi parmi le cyclopentyle, le cyclobenzyle
- 25 ou un groupe bicycloalkyle.

5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que Y représente le groupe phényle mono- ou polysubstitué par un halogène, un alkyle inférieur, par exemple CH₃, CF₃, CN, COCH₃, COOR₁, OR₁, R₁
- 30 représentant un alkyle inférieur, par exemple COOCH₃, le groupement NO₂, le groupement NR₂R₃, R₂ et R₃ représentant un atome d'hydrogène et/ou un radical alkyle inférieur.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que Y représente un radical
- 35 hétérocyclique choisi parmi le radical pyridyle, le radical

pyridyle N-oxyde ou le radical pyrazinyle, éventuellement mono- ou polysubstitué par NO₂, CF₃, CH₃, NH₂, un halogène, COOCH₃, le radical imidazolyle ou le radical thiazyle.

7. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que Y représente un radical bicyclique résultant de la condensation d'un cycle benzénique et d'un hétérocycle tel que défini dans la revendication 1, tel que le radical benzothiazyle.

8. Composés selon les revendications 1 à 6, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi :

- le N-((1H-imidazol-4-yl)méthyl-5- phénylpentanamide,
- le N-(3-(1H-imidazol-4-yl) propyl)-3-phénylpropanamide,
- le N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3-cyclohexylpropanamide,
- le N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3-cyclopentylpropanamide,
- le N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-2-(4 chlorophénoxy)éthanamide,
- le N-(3-(1H-imidazol-4-yl) propyl)-2-cyclohexyléthanamide,
- le N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-4-cyclohexylbutanamide,
- le N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-4-méthylpentanamide,
- le N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3,3-diphénylpropanamide,
- le N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3-(bicyclo(2.1.1)hept-2-yl)propanamide,
- le N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)hexanamide,
- le N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)heptanamide,
- le N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)octanamide,
- le N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3-(2-cyclopentén-1-yl)propanamide,

- 1e (R, S)-(±)N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3-phénylbutanamide,
- 1e N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3-(2-pyrazinyl)propanamide,
- 5 - 1e N-(4-(1H-imidazol-4-yl)butyl)-2-cyclopentyléthanamide,
- 1e N-(4-(1H-imidazol-4-yl)butyl)-3-cyclopentylpropanamide,
- 1e (E)-N-(3-(1H-imidazol-4-yl)allyl)-3-
- 10 cyclopentylpropanamide,
- 1e N-(3-phénylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propanamide,
- 1e N-(2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl)-4-cyclohexylbutanthioamide,
- 15 - 1e N-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-3-cyclopentylpropanthioamide,
- 1a N-benzyl-N'-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)urée,
- 1'ester 3-(1 H-imidazol-4-yl)propylique de 1'acide 3-cyclopentylpropanoïque,
- 20 - 1'ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de 1'acide benzoïque,
- 1'ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de 1'acide 4-iodobenzoïque,
- 1'ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de 1'acide 3-
- 25 iodobenzoïque,
- 1'ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de 1'acide 3-iodo-4-méthylbenzoïque,
- 1'ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de 1'acide 3-(4-iodophényl)propylique,
- 30 - 1'ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de 1'acide 4-amino- 3,5-diiodobenzoïque,
- 1'ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de 1'acide 4-(4-iodophényl)butanoïque,

- l'ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de l'acide 2-(4-iodophényl)éthanoïque,
- l'ester 3-(1H-imidazol-4-yl)propylique de l'acide 4-phénylbutanoïque,
- 5 - le N-benzyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide,
- le N-cyclohexylméthyl-3-(1 H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide,
- le (3-cyclohexylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther,
- 10 - le 3-(3,4-difluorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther,
- le 3-(4-bromophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther,
- le 3-(3-trifluorométhylphényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther,
- 15 - le 1-naphtylméthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther,
- le (4-iodophényl)méthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther,
- le 4-phénylbutyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther,
- 20 - le (Z)-N-(3-(1H-imidazol-4-yl)allyl)-3-cyclohexylpropanamide,
- le (R, S)-(±)-N-[3-(1H-imidazol-4-yl)butyl]-3-cyclohexylpropanamide,
- le (3-phénylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther,
- 25 - le (3-phénylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propylthioéther,
- le 4-[(4-nitrobenzythio)méthyl]-1H-imidazol,
- le (3-phénylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propylsulfoxyde,
- 30 - la 1-(1H-imidazol-4-yl)-7-phénylheptan-4-one,
- le 1-(1H-imidazol-4-yl)-7-phénylheptan-4-ol,
- la N-cyano-N'-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N"-cyclohexylméthylguanidine,
- la N-éthoxycarbonyl-N'-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N"-cyclohexylméthylguanidine,
- 35

- 1a N-1,1-diméthyléthoxycarbonyl-N'-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N"-cyclohexylméthylguanidine,
- 1a N-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N'-cyclohexylméthylguanidine,
- 5 - 1e N-benzoyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide,
- 1e N-cyclobutylméthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide,
- 1e N-cyclopropylméthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide,
- 10 - 1e (R)-(+)-N-1-phényléthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide,
- 1e (S)-(-)-1-phényléthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide,
- 1e N-cyclohexyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide,
- 15 - 1e N-phényl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide,
- 1e N-(4-méthylphényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide,
- 1e N-(4-trifluorométhylphényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide,
- 20 - 1e N-(3-trifluorométhylphényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide,
- 1e N-(2-trifluorométhylphényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide,
- 25 - 1e N-(2-phényléthyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)éthoxycarbamide,
- 1e N-(4-nitrobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide,
- 1e N-(4-aminobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide,
- 30 - 1e N-(3-nitrophényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxycarbamide,
- 1e N-[2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl]-N-méthyl-4-cyclohexylbutanamide,

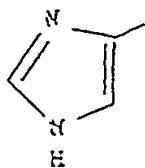
- l'ester 3-cyclohexylpropylique de l'acide 3-(1H-imidazol-4-yl)propanoïque,
- le N-(2-nitrophényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide,
- 5 - le N-(4-fluorophényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide,
- le N-2-(phényléthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide,
- le N-(4-fluorobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide,
- 10 - le N-(4-chlorophényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide,
- le N-(4-chlorobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide,
- 15 - le N-(3-iodophényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide,
- le N-(2-iodophényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide,
- le N-(4-iodophényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide,
- 20 - le N-(3-phénylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide,
- le N-(4-trifluorométhylbenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide,
- 25 - le N-benzyl-N-méthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide,
- le N-benzyl-N-isopropyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy carbamide,
- le 3-(4-chlorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther,
- 30 - le (4-chlorophényl)méthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther,
- le cyclohexylméthyl-(1H-imidazol-4-yl)méthyléther,
- le 3-(4-fluorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyléther,
- 35 pyléther,

- le p-nitrophényl-3-(1H-imidazol-4-yl)-2-trans-propénoate,
- la 2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-aminopyrimidine,
- le 2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-aminobenzothiazol,
- 5 - la 2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-aminopyridine,
- la 2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-amino-3-nitropyridine,
- la 2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-amino-5-nitropyridine,
- 10 - le 2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-aminothiazol,
- la 2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-aminopyrazine,
- la 2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-amino-3,6-diméthylpyrazine,
- le 1-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-amino-4-nitrobenzène,
- 15 - la 2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthylamino)-5-trifluorométhylpyridine,
- la 4-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-amino-2-chloropyridine,
- 20 - la 2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-amino-5-carbométhoxypyridine,
- le 2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-amino-4-nitropyridine-N-oxyde,
- la 2-(3-[1H-imidazol-4-yl]propyl)-amino-5-nitropyridine,
- 25 - la 2-([2-[1H-imidazol-4-yl]méthylthio]éthylamino)-5-nitropyridine,
- la 2-[2-(1H-imidazol-4-yl)-éthyl]amino-5-aminopyridine,
- 30 - la 2-[1H-imidazol-4-yl]méthylthio-5-nitropyridine,
- la 2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthylthio)-5-nitropyridine,
- la 2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-thiopyridine,
- le 2-(2-[1H-imidazol-4-yl]éthyl)-thio-1H-imidazol,
- le 4-[2-(4-nitrophénoxy)éthyl]-1H-imidazol,
- 35 - le 4-[2-(4-carbométhoxyphénoxy)éthyl]-1H-imidazol,

- le 4-[2-(4-cyanophénoxy)éthyl]-1H-imidazol,
- le 4-[2-(4-acétylphénoxy)éthyl]-1H-imidazol,
- le 4-[2-(4-éthoxycarbonyl)phénoxy)éthyl]-1H-imidazol,
- 5 - le 4-[2-(3-nitrophénoxy)éthyl]-1H-imidazol,
- le 4-[2-(4-méthoxyphénoxy)éthyl]-1H-imidazol,
- le 4-[2-(4-propylphénoxy)éthyl]-1H-imidazol,
- le 4-[2-(4-bromophénoxy)éthyl]-1H-imidazol,
- le 4-[2-(3,5-dichlorophénoxy)éthyl]-1H-imidazol,
- 10 - le 4-[2-(2,3,4,5,6-pentafluorophénoxy)éthyl]-1H-imidazol,
- le 4-[2-(4-éthylphénoxy)éthyl]-1H-imidazol.
- le 4-[2-(3-cyanophénoxy)éthyl]-1H-imidazol,
- le 4-[2-(2-cyanophénoxy)éthyl]-1H-imidazol,
- 15 - le 4-[2-(2-naphtyloxy)éthyl]-1H-imidazol,
- le 4-[2-(4-trifluorométhylphénoxy)éthyl]-1H-imidazol,
- le 4-[2-(1-naphtyloxy)éthyl]-1H-imidazol,
- le 4-[2-(4-benzoylphénoxy)éthyl]-1H-imidazol,
- le 4-[2-(4-nitrophénylthio)éthyl]-1H-imidazol,
- 20 - le 4-[3-(4-cyanophénoxy)propyl]-1H-imidazol,
- le 4-[3-(4-trifluorométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazol.

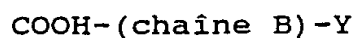
9. Procédé de préparation des composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente -NHCO-, la chaîne A, la
 25 chaîne B et Y ayant les significations données dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule

30

(chaîne A)-NH₂

35

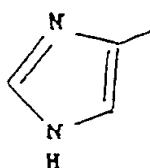
avec un acide de formule



ou $\text{COOH}-\text{Y}$

après activation éventuelle de la fonction hydroxyle dudit
5 acide.

10. Procédé de préparation des composés de formule IA
ou IB dans lesquelles X représente $-\text{NH}-$, la chaîne A, la
chaîne B et Y ayant les significations données dans la
revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir une
10 amine de formule



(chaîne A)- NH_2

15

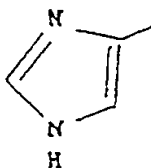
avec un composé halogéné de formule

20 $\text{Hal}-(\text{chaîne B})-\text{Y}$

ou $\text{Hal}-\text{Y}$

Hal désignant un halogène tel que le chlore ou le brome, en
présence d'un solvant.

11. Procédé de préparation des composés de formule IA
25 dans laquelle X représente $-\text{NH}-$ et répondant à la formule
générale

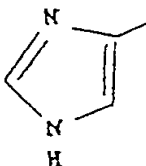


(chaîne A)- $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$

30

la chaîne A, Y et n ayant les significations données dans
la revendication 1, caractérisé en ce que l'on réduit dans
35 le composé de formule

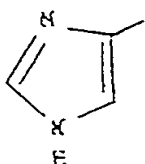
5

(chaîne A)-NHCO-(CH₂)_{n-1}-Y

le groupe carbonyle à l'aide par exemple d'un hydrure.

12. Procédé de préparation des composés de formule IA dans laquelle X représente -NH-, la chaîne B représente
 10 - (CH₂)_n-S-, n étant compris entre 1 et 4, la chaîne A et Y ayant les significations données dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule

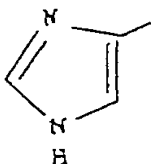
15

(chaîne A)-NH-(CH₂)_n-O-Y

20

par un hydracide halogéné tel que l'acide bromhydrique pour former le composé halogéné

25

(chaîne A)-NH-(CH₂)_n-Hal

30

Hal désignant un halogène

et en ce que l'on fait réagir un composé de formule

SH-Y,

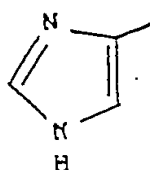
avec ce composé halogéné.

35

13. Procédé de préparation des composés de formule IA

ou IB dans lesquelles X représente -NHCS-, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations données dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule

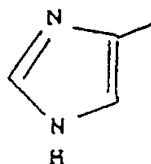
5



(chaîne A)-NHCO-(chaîne B)-Y

10

ou



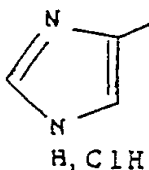
(chaîne A)-NHCO-Y

15

par un agent de sulfuration.

14. Procédé de préparation des composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente -NHCONH- ou -NHCSNH-, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations données dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine, se présentant par exemple sous forme de dichlorhydrate, de formule

25

(chaîne A)-NH₂

30

avec un isocyanate de formule

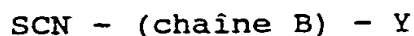
OCN - (chaîne B)-Y

35

ou

OCN-Y

ou avec un isothiocyanate de formule



ou $\text{SCN} - \text{Y}$

en présence d'un solvant apolaire.

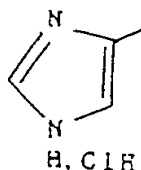
- 5 15. Procédé de préparation des composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente $-\text{OCO}-$, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations données dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un

10 $\text{ClCO}-(\text{chaîne B})-\text{Y}$

ou $\text{ClCO}-\text{Y}$

sur un alcool, se présentant par exemple sous forme de chlorhydrate, de formule

15

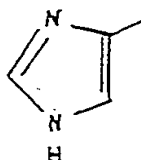


(chaîne A)-OH

20

16. Procédé de préparation des composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente $-\text{CO}-\text{O}-$, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations données dans la
- 25 revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide de formule

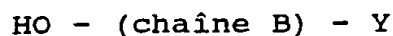
30



(chaîne A)-COOH

35

avec un alcool de formule

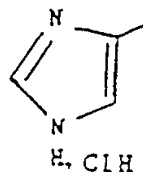


ou $\text{HO} - \text{Y}$

en présence de chlorure de thionyle.

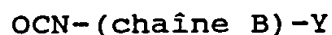
- 5 17. Procédé de préparation des composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente $-\text{CONH}-$, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations données dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un alcool, se présentant par exemple sous forme de
- 10 chlorhydrate, de formule

15



(chaîne A)-OH

avec un isocyanate de formule

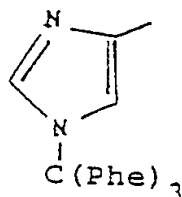


20 ou $\text{OCN} - \text{Y}$

en présence d'un solvant apolaire.

18. Procédé de préparation des composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente $-\text{O}-$, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations données dans la
- 25 revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un alcoolate de formule

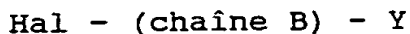
30



(chaîne A)-O⁻ Na⁺

35

Phe désignant le radical phényle,
avec un composé halogéné de formule

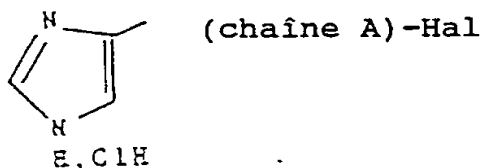


ou $\text{Hal} - \text{Y}$

- 5 Hal désignant un halogène,
en présence d'un solvant neutre tel que le toluène,
puis en clivant le groupement $-\text{C}(\text{Phe})_3$ par une solution
acide.

19. Procédé de préparation des composés de formule IA
10 ou IB dans lesquelles X représente $-\text{O}-$, la chaîne A, la
chaîne B et Y ayant les significations données dans la
revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un
composé halogéné, se présentant par exemple sous forme de
chlorhydrate, de formule

15



20

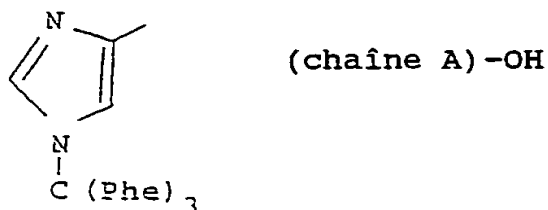
Hal désignant un halogène tel que le chlore, avec un alcool
de formule

- 25 $\text{HO} - (\text{chaîne B}) - \text{Y}$

ou $\text{HO} - \text{Y}$

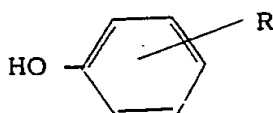
20. Procédé de préparation des composés de formul IB
dans laquelle X représente $-\text{O}-$ la chaîne A a la
signification donnée dans la revendication 1 et Y
30 représente un groupe phényle éventuellement substitué,
caractérisé en ce que l'on fait réagir un alcool de formule

35



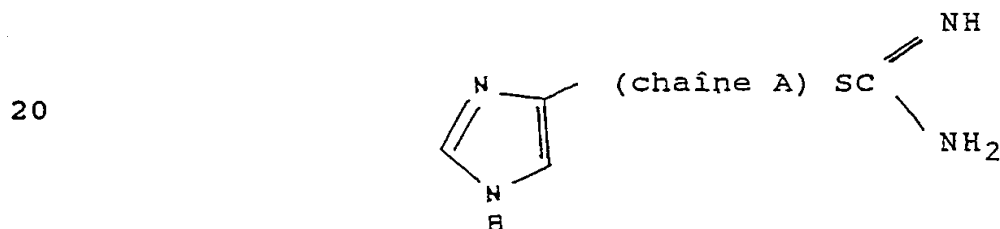
121

avec un composé phénolique de formule

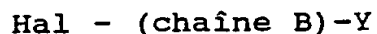


dans laquelle R représente un substituant tel qu'un halogène, un alkyle inférieur, CF_3 , CN , COCH_3 , en présence de triphénylphosphine et de diéthylazodicarboxylate dans un solvant et en ce que l'on clive le groupe $-\text{C}(\text{Phe})_3$ par traitement par une solution acide.

21. Procédé de préparation des composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente $-\text{S}-$, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations données dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir une isothiourée de formule



25 avec un composé halogéné de formule



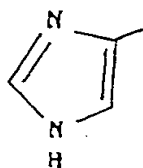
ou $\text{Hal} - \text{Y}$,

Hal désignant un halogène tel que le chlore, en présence d'un solvant tel que l'éthanol.

30 22. Procédé de préparation des composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente $-\text{S}-$, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations données dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un alcool de formule

35

122



(chaîne A)-OH

5

avec un composé de formule

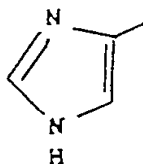
SH - (chaîne B) - Y

ou SH - Y

en présence d'un hydracide halogéné tel que l'acide

10 bromhydrique ou

en faisant réagir un composé halogéné de formule



(chaîne A)-Hal

15

20 Hal désignant un halogène, avec un composé de formule

SH - (chaîne B) - Y

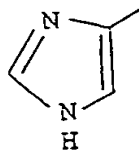
ou SH - Y

en présence d'une base telle qu'un hydroxyde alcalin.

23. Procédé de préparation des composés de formule IA

25 ou IB dans lesquelles X représente -SO-, la chaîne A; la chaîne B et Y ayant les significations données dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite le composé de formule

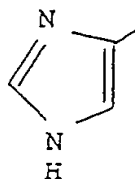
30



(chaîne A)-S-(chaîne B)-Y

35 ou

123



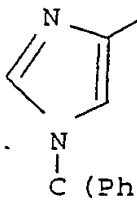
(chaîne A)-S-Y

5

par une base telle qu'un hydroxyde ou un carbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux, en présence d'un solvant puis par un agent d'oxydation.

- 10 24. Procédé de préparation des composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente -CO-, la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations données dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule

15



(chaîne A)-C ≡ N

20

Phe désignant le radical phényle, avec

25 Hal - Mg - (chaîne B) - Y

ou Hal - Mg - Y

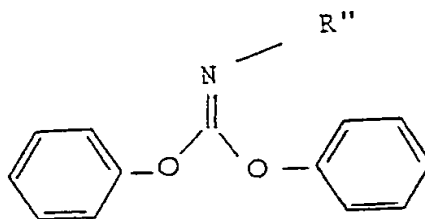
Hal désignant un halogène, en présence d'un solvant, puis en ce que l'on hydrolyse le produit obtenu.

- 25 25. Procédé de préparation des composés de formule IA ou IB dans lesquelles X représente -NR-C(=NR'')-NR'-, R, R', R'', la chaîne A, la chaîne B et Y ayant les significations données dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule

35

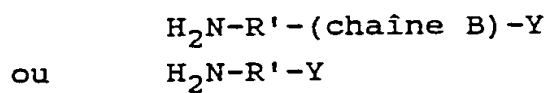
124

5



10

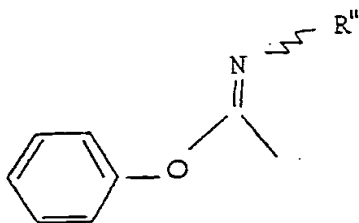
avec une amine de formule



15

pour former un composé de formule

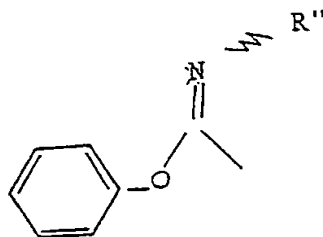
20



$\text{NH}-\text{R}'-(\text{chaîne B})-\text{Y}$

25 ou

30

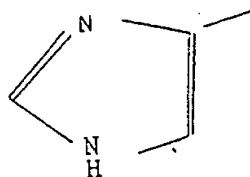


$\text{NH}-\text{R}'-\text{Y}$

et en ce que l'on fait réagir ce dernier composé avec une amine de formule

35

125



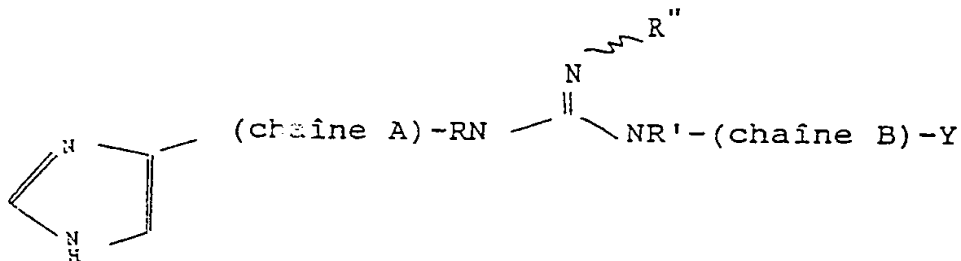
(chaîne A)-NHR

5

pour former le composé de formule

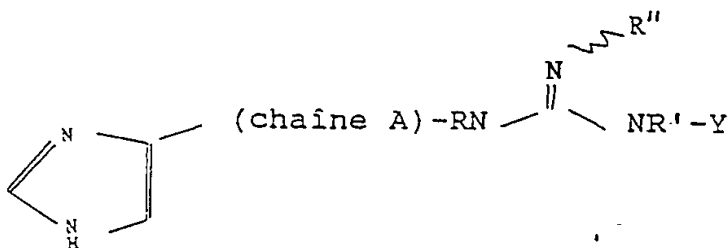
10

15



ou

20

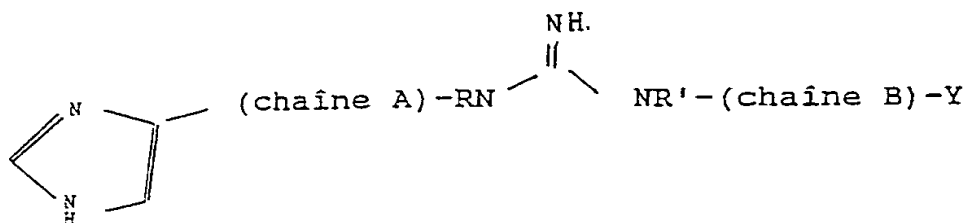


25

30 et en ce que l'on traite, dans le cas où R" représente l'hydrogène, ce dernier composé par une solution acide pour former le composé de formule

35

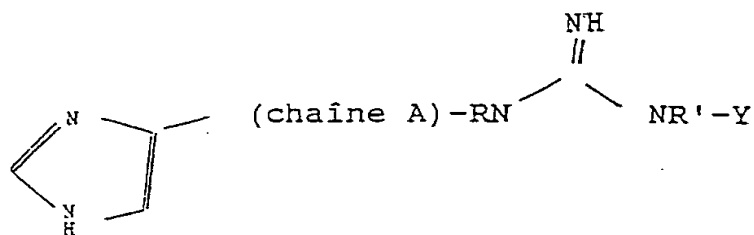
126



5

ou

10

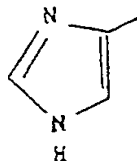


26. Utilisation d'un composé de formule IA ou IB

15

(chaîne A)-X-(chaîne B)-Y

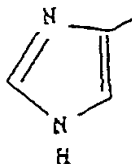
20



IA

25

(chaîne A)-X-Y



30

IB

dans laquelle

la chaîne A représente une chaîne hydrocarbonée, droite
 35 ou ramifiée, saturée ou insaturée, comportant 1 à 6 atomes

de carbone, la chaîne hydrocarbonée saturée pouvant être interrompue par un hétéroatome tel qu'un atome de soufre,

X représente un atome d'oxygène ou de soufre, -NH-,
-NHCO-, -N(alkyle)CO-, -NHCONH-, -NH-CS-NH-,
5 -NHCS-, -O-CO-, -CO-O-, -OCONH-, -OCON(alkyle)-, -OCONH-CO,
-CONH-, -CON(alkyle)-, -SO-, -CO-, -CHOH-,
-NR-C(=NR'')-NR'-, R et R' désignant un atome d'hydrogène ou
un radical alkyle inférieur et R'' un atome d'hydrogène ou
un autre groupe électronégatif puissant, tel qu'un groupe
10 cyano ou COY1, Y1 désignant un groupe alcoxy,

la chaîne B représente une chaîne alkylène droite
-(CH₂)_n-, n étant un nombre entier pouvant varier entre 0
et 5 ou une chaîne alkylène ramifiée renfermant de 2 à 8
atomes de carbone, la chaîne alkylène pouvant être
15 interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de
soufre, ou un groupement -(CH₂)_n-O- ou -(CH₂)_n-S- où n est
un nombre entier égal à 1 ou 2,

Y représente un groupe alkyle droit ou ramifié
comportant 1 à 8 atomes de carbone, un cycloalkyle
20 comportant 3 à 6 atomes de carbone, un groupe
bicycloalkyle, un groupe cycloalkényle, un groupe aryle tel
qu'un groupe phényle éventuellement substitué, un radical
hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons comportant un ou deux
hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote et de soufre,
25 ledit radical hétérocyclique étant éventuellement substitué
ou encore un radical bicyclique résultant de l'accolement
d'un cycle benzénique à un hétérocycle tel que défini
précédemment

sous réserve que, lorsque X représente -NH- et la
30 chaîne A le groupe -(CH₂)₂-, la chaîne B et Y ne peuvent
représenter simultanément le groupement -(CH₂)₂-O- ou
-(CH₂)_n-S- et un groupe phényle ou p-chlorophényle ;

sous réserve que, lorsque X représente le groupe -NHCO-
et la chaîne A le groupe -(CH₂)₂-, Y dans la formule IB ne
35 peut représenter un groupe méthyle, la chaîne B et Y dans

la formule IA ne peuvent représenter simultanément une chaîne alkylène droite $-(CH_2)_n-$, n étant compris entre 1 et 4, les groupes $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-CH_2-$ et un groupe phényle, ou encore les groupes $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$ et le groupe diphényle ou encore les groupes $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-S-CH_2-$ et le groupe pyridyle, ou encore les groupes $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-$ et le groupe diphényle, ou encore le groupe $-(CH_2)_3-$ et le groupe imidazolyle ou cyclohexyle ;

sous réserve encore que, lorsque X représente $-NHCO-$ et la chaîne A le groupe $-CH_2-CH(CH_3)-$, la chaîne B et Y ne peuvent simultanément représenter le groupe $-(CH_2)_3-$ et le groupe phényle ;

sous réserve que, lorsque X représente $-NHCONH-$ ou $-NHCSNH-$ et la chaîne A le groupe $-(CH_2)_2-$, la chaîne B et Y ne peuvent simultanément représenter le groupe $-CH_2-CH_2-$ et le groupe phényle ;

ainsi que de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, de leurs hydrates, de leurs sels hydratés, des structures cristallines polymorphiques et des formes tautomères de ces composés pour la fabrication d'un médicament agissant comme antagoniste des récepteurs H_3 de l'histamine.

27. Utilisation d'un composé de formule générale IA ou IB définie dans la revendication 26 pour la fabrication d'un médicament inhibant la synthèse de l'histamine, notamment à effets sédatifs, régulateur du sommeil, anticonvulsivant, psychostimulant, antidépresseur, antiallergique, anti-sécrétoire ou anti-ulcéreux.

28. Médicament agissant comme antagoniste des récepteurs H_3 de l'histamine, contenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale IA ou IB définie dans la revendication 26 éventuellement associé à un véhicule ou excipient thérapeutiquement acceptable.

29. Médicament selon la revendication 28, contenant, à titre de principe actif, un composé choisi dans le groupe défini dans la revendication 8.

30. Médicaments inhibant la synthèse de l'histamine, notamment à effets sédatifs, régulateur du sommeil, anticonvulsivant, psychostimulant, anti-allergique, anti-sécrétoire ou anti-ulcéreux, contenant, à titre de principe
5 actif, un composé de formule générale IA ou IB définie dans la revendication 26 éventuellement associé à un véhicule ou excipient thérapeutiquement acceptable.

31. Médicament selon la revendication 30, contenant à titre de principe actif, un composé choisi dans le groupe
10 défini dans la revendication 8.

32. Méthode de traitement d'affections liées à la libération d'histamine dans laquelle on administre un médicament contenant une dose thérapeutiquement efficace d'un composé de formule générale IA ou IB éventuellement
15 associé à un véhicule ou excipient thérapeutiquement acceptable.

33. Méthode de traitement selon la revendication 32 dans laquelle on administre un médicament contenant une dose thérapeutiquement efficace d'un composé choisi dans le
20 groupe défini dans la revendication 8 éventuellement associé à un véhicule ou excipient thérapeutiquement acceptable.





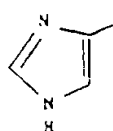
DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 233/64, 233/84, 403/12 C07D 401/12, 417/12 A61K 31/415	A3	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/14070 (43) Date de publication internationale: 22 juillet 1993 (22.07.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00015 (22) Date de dépôt international: 8 janvier 1993 (08.01.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/00189 10 janvier 1992 (10.01.92) FR (71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cédex 13 (FR). SOCIÉTÉ CIVILE BIO-PROJET [FR/FR]; 30, rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): SCHWARTZ, Jean-Charles [FR/FR]; 9, Villa Seurat, F-75014 Paris (FR). ARRANG, Jean-Michel [FR/FR]; 160, avenue du Général-Leclerc, Bâtiment 11, Résidence du Château de Courcelles, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). GARBARG, Monique [FR/FR]; 26, boulevard Gouvion-Saint-Cyr, F-75017 Paris (FR). LECOMTE, Jeanne-Marie [FR/FR]; 30, rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris (FR). GARNELLIN, Charon, Robin [GB/GB]; Kinwood, Briary Wood End, Welwyn, Hertfordshire AL6 0TD (GB). FKYERAT, Abdellatif [FR/FR]; F-95480 La Bassée (FR). TERTIUK, Wasyl [GB/GB]; 81 The Commons, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 4RZ (GB).		SCHUNACK, Walter [DE/DE]; Spanische Allee 95, D-1000 Berlin 38 (DE). LIPP, Ralph [DE/DE]; Jenaer Str. 8, D-1000 Berlin 30 (DE). STARK, Holger [DE/DE]; Kulmbach Str. 12, D-1000 Berlin 30 (DE). PURAND, Katja [DE/DE]; Hohenzollerndamn 4, D-1000 Berlin 31 (DE). (74) Mandataires: LEMOINE, Michel etc. ; Cabinet Lemoine et Bernasconi, 13, bd des Batignolles, F-75008 Paris (FR). (81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i> (88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 19 août 1993 (19.08.93)

(54) Title: NOVEL IMIDAZOLE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATIONS

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE L'IMIDAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

(Chain A)-X-(Chain B)-Y

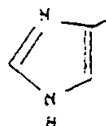


(Chaîne A)-X-(chaîne B)-Y

(IA)

(Chain A)-X-Y

(chaîne A)-X-Y



(IB)

(57) Abstract

Imidazole derivatives having general formula (IA) or (IB). The invention also concerns processes for the preparation of said compounds and the pharmaceutical composition incorporating same.

(57) Abrégé

L'invention concerne des dérivés de l'imidazole répondant à la formule générale (IA) ou (IB). Procédés pour la préparation de ces composés et composition pharmaceutique les incorporant.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brsil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CC	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	MI	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00015

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁵ C07D 233/64 C07D 233/84 C07D 403/12 C07D 401/12 C07D 417/12
A61K 31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁵ C07D 233/00 C07D 401/00 C07D 403/00 C07D 417/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0199845 (HEUMANN PHARMA GmbH & CO.) 5 November 1986 see the whole document ---	1-2,4-6
X	EP,A,0302164 (HEUMANN PHARMA GmbH & CO.) 8 February 1989 see the whole document ---	1-2,4-6
X	EP,A,0262448 (HEUMANN PHARMA GmbH & CO.) 6 April 1988 see the whole document ---	1-2,4-6
X	FR,A,1220002 (ABBOTT LABORATORIES) 20 August 1960 see pages 1-3 --- ./..	1-2,5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 June 1993 (17.06.93)

Date of mailing of the international search report

2 July 1993 (02.07.93)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00015

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,A,2100822 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD) 24 March 1972 see the whole document ---	1-2,5,14
X	AU,A,514574 (SMITHKLINE CORP.) 26 October 1978 see the whole document ---	1-2
X	EP,A,0315316 (BEECHAM GROUP PLC) 10 May 1989 see the whole document ---	1-2,4,7
X	EP,A,0291172 (GLAXO GROUP LTD) 17 November 1988 see the whole document ---	1-5,7
X	US,A,2301532 (PARKE, DAVIS & CO.) 10 November 1942 see columns 1-3 ---	1-2,5
X	US,A,2376424 (PARKE, DAVIS & CO.) 22 May 1945 see columns 1-6 ---	1-2,5
X	GB,A,1305549 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD) 7 February 1973 see pages 1-11 ---	1-2,5
X	GB,A,1305547 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD) 7 February 1973 see pages 1-13 ---	1-2,5
X	GB,A,1305548 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD) 7 February 1973 see pages 1-6 ---	1-2,5
X	GB,A,1531221 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD) 8 November 1978 see pages 1-4 ---	1-2
X	DE,C,276541 (GERNGROSS) 11 July 1914 see pages 1,2 ---	1-2,5
	./..	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00015

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE,C,332955 (GERNGROSS) 15 February 1921 see pages 1-3	1-2
X	EP,A,0041359 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD) 9 December 1981 see the whole document	1-2
X	EP,A,0081324 (FARMOS GROUP LTD) 15 June 1983 see the whole document	1-2,5
X	GB,A,1341375 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD) 19 December 1973 see the whole document (cited in the application)	1-3,5,10
A	WO,A,8707891 (CEDONA PHARMACEUTICALS B.V.) 30 December 1987	
A	EP,A,0338939 (INSERM) 25 October 1989	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 93/00015

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Drafting of claims is unclear and not concise (PCT, Art.6) and represents such a substantial quantity of products that the complete search is not possible for financial reasons (Guidelines III, 2.1). The search is hence based on the well characterized compounds i.e the compounds according to the examples. Claims having been the subject matter of incomplete searches: 1-7.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300015
SA 69606

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 22/06/93. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0199845	05-11-86	DE-A- 3512084	09-10-86
		DE-A- 3528214	12-02-87
		DE-A- 3528215	12-02-87
		AU-B- 589586	19-10-89
		CA-A- 1266657	13-03-90
		JP-A- 61236771	22-10-86
		US-A- 5021431	04-06-91
EP-A- 0302164	08-02-89	DE-A- 3726381	16-02-89
		AU-B- 599752	26-07-90
		AU-A- 1232088	09-02-89
		CA-A- 1304086	23-06-92
		DE-A- 3877454	25-02-93
		JP-A- 1042470	14-02-89
		US-A- 4948802	14-08-90
EP-A- 0262448	06-04-88	ZA-A- 8801271	22-08-88
		DE-A- 3631334	17-03-88
		AU-B- 606882	21-02-91
		AU-A- 7767287	17-03-88
		CA-A- 1249829	07-02-89
		DE-A- 3775319	30-01-92
		JP-A- 63083072	13-04-88
FR-A- 1220002	24-03-72	US-A- 4912119	27-03-90
		ZA-A- 8706163	23-02-88
		None	
		BE-A- 768474	14-12-71
		CH-A- 551409	15-07-74
		DE-A- 2131625	30-12-71
		NL-A- 7108585	28-12-71
AU-A- 514574	19-02-81	US-A- 3808336	30-04-74
		US-A- 3908014	23-09-75
		GB-A- 1307539	21-02-73
		None	
		None	
		None	
		None	
EP-A- 0315316	10-05-89	DE-A- 3868309	19-03-92

EPO FORM P0179

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9300015

SA 69606

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 22/06/93. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0315316		JP-A- 1106867	24-04-89
		US-A- 4918079	17-04-90
EP-A- 0291172	17-11-88	DE-A- 3876006	24-12-92
		JP-A- 63277665	15-11-88
		US-A- 4918080	17-04-90
		US-A- 5019586	28-05-91
		US-A- 5084474	28-01-92
US-A- 2301532		None	
US-A- 2376424		None	
GB-A- 1305549	07-02-73	None	
GB-A- 1305547	07-02-73	None	
GB-A- 1305548	07-02-73	None	
GB-A- 1531221	08-11-78	BE-A- 832665	23-02-76
		JP-A- 60231659	18-11-85
		JP-A- 60231660	18-11-85
		JP-C- 1320477	29-05-86
		JP-A- 51054561	13-05-76
		JP-B- 60047259	21-10-85
DE-C- 276541		None	
DE-C- 332955		None	
EP-A- 0041359	09-12-81	AT-T- 10277	15-11-84
		AU-A- 7102681	10-12-81
		JP-A- 57024387	08-02-82
EP-A- 0081324	15-06-83	GB-A- 2110663	22-06-83
		AU-B- 552908	26-06-86
		AU-A- 9095782	09-06-83
		CA-A- 1184183	19-03-85
		JP-C- 1685611	11-08-92

EPO FORM P0079

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9300015

SA 69606

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 22/06/93. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0081324		JP-B- 3044072	04-07-91
		JP-A- 58105970	24-06-83
		US-A- 4517198	14-05-85
GB-A- 1341375	19-12-73	None	
WO-A- 8707891	30-12-87	NL-A- 8601585	18-01-88
		AU-B- 604727	03-01-91
		AU-A- 7589387	12-01-88
		CA-A- 1296716	03-03-92
		DE-A- 3772202	19-09-91
		EP-A, B 0302896	15-02-89
		JP-T- 1502981	12-10-89
		US-A- 5010095	23-04-91
EP-A- 0338939	25-10-89	FR-A- 2630328	27-10-89
		JP-A- 3007264	14-01-91
		US-A- 5034539	23-07-91

EPO FORM P047

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No PCT/FR 93/00015

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
Int. C1.5	C 07 D 233/64	C 07 D 233/84
C 07 D 401/12	C 07 D 417/12	A 61 K 31/415
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
Int. C1.5	C 07 D 233/00 C 07 D 417/00	C 07 D 401/00 C 07 D 403/00
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ⁹	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
X	EP,A,0199845 (HEUMANN PHARMA GmbH & CO.) 5 novembre 1986, voir le document en entier ---	1-2,4-6
X	EP,A,0302164 (HEUMANN PHARMA GmbH & CO.) 8 février 1989, voir le document en entier ---	1-2,4-6
X	EP,A,0262448 (HEUMANN PHARMA GmbH & CO.) 6 avril 1988, voir le document en entier ---	1-2,4-6
X	FR,A,1220002 (ABBOTT LABORATORIES), 20 août 1960 voir pages 1-3 ---	1-2,5
-/-		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>⁹ Catégories spéciales de documents cités:¹¹</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"I" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
17-06-1993		- 2. 07. 93
Administration chargée de la recherche internationale		Signature du fonctionnaire autorisé
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS		FRANCOIS, J.

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁶(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUEES SUR LA
DEUXIEME FEUILLE)

Catégorie °	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
X	FR,A,2100822 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD) 24 mars 1972, voir le document en entier ---	1-2,5, 14
X	AU,A, 514574 (SMITHKLINE CORP.) 26 octobre 1978, voir le document en entier ---	1-2
X	EP,A,0315316 (BEECHAM GROUP PLC) 10 mai 1989, voir le document en entier ---	1-2,4,7
X	EP,A,0291172 (GLAXO GROUP LTD) 17 novembre 1988, voir le document en entier ---	1-5,7
X	US,A,2301532 (PARKE, DAVIS & CO.) 10 novembre 1942, voir colonnes 1-3 ---	1-2,5
X	US,A,2376424 (PARKE, DAVIS & CO.) 22 mai 1945, voir colonnes 1-6 ---	1-2,5
X	GB,A,1305549 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD) 7 février 1973, voir pages 1-11 ---	1-2,5
X	GB,A,1305547 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD) 7 février 1973, voir pages 1-13 ---	1-2,5
X	GB,A,1305548 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD) 7 février 1973, voir pages 1-6 ---	1-2,5
X	GB,A,1531221 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD) 8 novembre 1978, voir pages 1-4 ---	1-2
X	DE,C, 276541 (GERNGROSS) 11 juillet 1914, voir pages 1,2 --- -/-	1-2,5

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIGUES SUR LA
DEUXIEME FEUILLE)

Catégorie ¹⁵	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
X	DE,C, 332955 (GERNGROSS) 15 février 1921, voir pages 1-3 ---	1-2
X	EP,A,0041359 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD) 9 décembre 1981, voir le document en entier ---	1-2
X	EP,A,0081324 (FARMOS GROUP LTD) 15 juin 1983, voir le document en entier ---	1-2,5
X	GB,A,1341375 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD) 19 décembre 1973, voir le document en entier (citée dans la demande) ---	1-3,5, 10
A	WO,A,8707891 (CEDONA PHARMACEUTICALS B.V.) 30 décembre 1987 ---	
A	EP,A,0338939 (INSERM) 25 octobre 1989 -----	

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2(a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☐ Les revendications n°
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

La rédaction des revendications n'est pas claire et concise (PCT, Art.6), et représente une telle masse énorme de produits qu'une recherche complète n'est pas possible et cela pour des raisons économiques (Directives III, 2.1). La recherche s'appuie donc sur les composés bien caractérisés, c.à.d. les composés des exemples

3. ☐ Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1-7
Les revendications n°
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°:
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°:

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300015
SA 69606

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 22/06/93
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0199845	05-11-86	DE-A- 3512084	09-10-86
		DE-A- 3528214	12-02-87
		DE-A- 3528215	12-02-87
		AU-B- 589586	19-10-89
		CA-A- 1266657	13-03-90
		JP-A- 61236771	22-10-86
		US-A- 5021431	04-06-91

EP-A- 0302164	08-02-89	DE-A- 3726381	16-02-89
		AU-B- 599752	26-07-90
		AU-A- 1232088	09-02-89
		CA-A- 1304086	23-06-92
		DE-A- 3877454	25-02-93
		JP-A- 1042470	14-02-89
		US-A- 4948802	14-08-90
ZA-A- 8801271	22-08-88		

EP-A- 0262448	06-04-88	DE-A- 3631334	17-03-88
		AU-B- 606882	21-02-91
		AU-A- 7767287	17-03-88
		CA-A- 1249829	07-02-89
		DE-A- 3775319	30-01-92
		JP-A- 63083072	13-04-88
		US-A- 4912119	27-03-90
ZA-A- 8706163	23-02-88		

FR-A- 1220002		Aucun	

FR-A- 2100822	24-03-72	BE-A- 768474	14-12-71
		CH-A- 551409	15-07-74
		DE-A- 2131625	30-12-71
		NL-A- 7108585	28-12-71
		US-A- 3808336	30-04-74
		US-A- 3908014	23-09-75
GB-A- 1307539	21-02-73		

AU-A- 514574	19-02-81	Aucun	

EP-A- 0315316	10-05-89	DE-A- 3868309	19-03-92

EPO FORM P0071

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9300015
SA 69606

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 22/06/93
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0315316		JP-A- 1106867 US-A- 4918079	24-04-89 17-04-90
EP-A- 0291172	17-11-88	DE-A- 3876006 JP-A- 63277665 US-A- 4918080 US-A- 5019586 US-A- 5084474	24-12-92 15-11-88 17-04-90 28-05-91 28-01-92
US-A- 2301532		Aucun	
US-A- 2376424		Aucun	
GB-A- 1305549	07-02-73	Aucun	
GB-A- 1305547	07-02-73	Aucun	
GB-A- 1305548	07-02-73	Aucun	
GB-A- 1531221	08-11-78	BE-A- 832665 JP-A- 60231659 JP-A- 60231660 JP-C- 1320477 JP-A- 51054561 JP-B- 60047259	23-02-76 18-11-85 18-11-85 29-05-86 13-05-76 21-10-85
DE-C- 276541		Aucun	
DE-C- 332955		Aucun	
EP-A- 0041359	09-12-81	AT-T- 10277 AU-A- 7102681 JP-A- 57024387	15-11-84 10-12-81 08-02-82
EP-A- 0081324	15-06-83	GB-A- 2110663 AU-B- 552908 AU-A- 9095782 CA-A- 1184183 JP-C- 1685611	22-06-83 26-06-86 09-06-83 19-03-85 11-08-92

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

THIS PAGE BLANK (USPTO)